

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2016 YILLARI ARASINDA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİNE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZLU
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, LABORATUVAR VE
KLİNİK VERİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEVCAN DİNÇER AYDIN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YÜKSEL SEÇKİN**

UZMANLIK TEZİ

MALATYA

2017

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2016 YILLARI ARASINDA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİNE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZLU
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, LABORATUVAR VE
KLİNİK VERİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEVCAN DİNÇER AYDIN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YÜKSEL SEÇKİN**

UZMANLIK TEZİ

MALATYA

2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Sirozu.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyoloji ve Sınıflandırma.....	2
2.3.1. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi.....	2
2.3.2. Fonksiyonel Sınıflama.....	4
2.3.3. Klinik Evreye Göre Sınıflama.....	4
2.4. Karaciğer Sirozunda Patoloji.....	5
2.5. Risk Faktörleri.....	6
2.6. Karaciğer Sirozunun Kliniği.....	6
2.6.1. Karaciğer Sirozunda Semptomlar.....	6
2.6.2. Karaciğer sirozunda Fizik Muayene Bulguları:.....	7
2.7. Karaciğer Sirozunda Tanı Yöntemleri.....	9
2.7.1. Laboratuvar Bulguları.....	9
2.7.2. Ultrasonografi.....	10
2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	10
2.7.4. Özefagogastroduodenoskopi.....	11
2.7.5. Karaciğer Biyopsisi.....	11
2.8. Karaciğer Sirozunda Prognoz.....	11
2.9. Karaciğer sirozunda Komplikasyonlar (33).....	12
2.9.1. Asit.....	12
2.9.2. Asit Tedavisi.....	16

2.9.3. Spontan Bakteriyel Peritonit	16
2.9.4. Hepatik Ensefalopati	16
2.9.5. Hepatik Ensefalopatinin Klinik Özellikleri	17
2.9.6. Hepatik Ensefalopatinin Klinik Evrelemesi	17
2.9.7. Hepatorenal Sendrom	18
2.9.8. Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri	19
2.9.9. Özefagus Varis Kanaması	20
2.9.10. Varis Kanama Riski Değerlendirilmesi	20
2.9.11. Özefagus Varis Kanaması Tedavisi	20
2.9.12. Portal Hipertansiyonun Pulmoner Sonuçları	21
2.9.13. Hepatoselüler Karsinoma	22
2.10. Karaciğer Sirozu Tedavisi	23
3. MATERYAL METOD	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

ONAY

2010-2016 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran karaciğer sirozlu hastaların epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik verilerinin araştırılması konulu tez çalışması İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı kurulunun 18.04.2017 tarih ve 09 nolu oturumunun 2017/9-2 karar nosuna göre, Dahili Tıp Bilimleri bölüm kurulunun Prof.Dr. Yüksel SEÇKİN denetiminde araştırma görevlisi Dr. Sevcan Dinçer Aydın tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.



TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasına katkılarından dolayı Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN'e eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen hocalarıma teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugüne gelirken yaşadığım her stresi benimle yaşayan canım aileme, sevgili eşime ve biricik oğluma teşekkür ederim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
ANCA	: Anti Nötrofil Stoplazmik Antikor
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
GGT	: Gamma Glutamil Transpeptidaz
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HDV	: Hepatit D Virüs
SAAG	: Serum Asit Albümin Gradiyenti
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ASMA	: Anti Düz Kas Antikoru
AMA	: Anti-Mitokondrial Antikor
LKM1	: Liver/Kidney Mikrozom Tip 1 Antikoru
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PHT	: Portal Hipertansiyon
HE	: Hepatik Ensefalopati
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HRS	: Hepatorenal Sendrom
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
TIPS	: Transjugular İntrahepatik Portosistemik Şant
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
INR	: International Normalized Ratio
ADH	: Antidiüretik Hormon
POPH	: Portopulmoner Hipertansiyon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Child-Pugh sınıflaması	11
Tablo 2. Serum asit albümin gradiyentine göre asit nedenleri	15



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Cinsiyete göre dağılım.....	27
Şekil 2. Karaciğer sirozunda etyolojik nedenlerin sıklığı.....	28
Şekil 3. Viral nedenlerin sıklığı	29
Şekil 4. Karaciğer sirozunda klinik evrelerin sıklığı	29
Şekil 5. Karaciğer sirozunda asitin sıklığı	30
Şekil 6. Karaciğer sirozunda varisin derecelerine göre görülme sıklığı	31
Şekil 7. Komplikasyonların sıklığı	32
Şekil 8. Karaciğer sirozunda hepatosellüler kanser görülme sıklığı.....	32
Şekil 9. Karaciğer sirozunda tedavinin sıklığı	33
Şekil 10. Karaciğer sirozunda transplantasyon sıklığı.....	34

ÖZET

İnönü Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 510 hasta araştırıldı ve çalışmamızda karaciğer sirozunun epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik verilerinin sıklığı amaçlandı. Hastalarımızın yaş ortalaması 54,21(± 14,76) idi. Hastalarımızın 327'sini (%64,1) erkek, 183'ünü (%35,9) kadın oluşturmaktadır. Siroz etyolojisi incelendiğinde 227'sinde (%44,5) Hepatit B Virüs (HBV), 60'ında (%11,8) Hepatit C Virüs (HCV), 17'sinde (%3,3) kronik alkol kullanımı, 11'inde (%2,2) Budd Chiari sendromu, 9'unda (%1,8) otoimmün hepatit, 8'inde (%1,6) HBV+HCV, 8'inde (%1,6) Wilson hastalığı, 4'ünde (%0,8) hepatosteatoz, 3'ünde (%0,6) HBV+Hepatit D Virüs (HDV), 3'ünde (%0,6) primer biliyer siroz (PBS), 2'sinde (%0,4) hemakromatozis, 1'inde (%0,2) primer sklerozan kolanjit (PSK), 1'inde (%0,2) Gaucher hastalığı, 1'inde (%0,2) alfa-1 antitripsin eksikliği tespit edildi. 155 hastada (%30,4) etyoloji bulunamadı ve bu hastalar kriptojenik karaciğer sirozu olarak kabul edildi. Klinik verilerde hastaların 384'ünde (%75,3) dekompanse siroz, 126'sında (%24,7) kompanse siroz mevcuttu. Komplikasyonlar araştırıldığında 302'sinde (%59,2) asit tespit edildi, 152'si (%29,8) bilinmemekle birlikte, 98'inde (%19,2) grade 1, 84'ünde (%16,5) grade 2, 61 'inde (%12) grade 3 özofagus varis gözlendi. 42'sinde (%8,2) portal ven trombozu, 29'unda (%5,7) özofagus varis kanaması, 27'sinde (%5,3) hepatik ensefalopati, 9'unda (%1,8) spontan bakteriyel enfeksiyon, 6'sında (%1,2) hepatorenal sendrom tespit edildi. Hastaların 97'sinde (%19) hepatosellüler karsinom (HCC) tespit edildi. 510 hastanın 165'ine (%32,3) antiviral tedavi, 1'ine (%0,2) enzim tedavisi, 6'sına (%1,2) immunsupresif tedavi başlandı. 338'si (%66,3) tedavisiz izlendi. 170'ine (%33,3) karaciğer transplantasyonu yapıldı.

Sonuç olarak karaciğer sirozda etyolojide en sık neden viral etkenler saptandı. Viral etkenden de HBV'nin en sık neden olduğu görüldü. Hastaların %30,4'ünde ise etyolojik neden saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Siroz, Komplikasyon, Etiyoloji, Tedavi.

ABSTRACT

510 patients diagnosed with liver cirrhosis who were referred to İnönü University Turgut Özal Medical Center gastroenterology polyclinic were studied and the frequency of epidemiological, laboratory and clinical data of liver cirrhosis was aimed in our study. The ages of our patients ranged from 18 to 86 years and the mean age was 54,21 (\pm 14.76). 327 (64,1%) of the patients were male and 183 (35,9%) were female. When analyzed in liver cirrhosis etiology 227 (44,5%) Hepatitis B Virus (HBV), 60 (11,8%) hepatitis C virus (HCV), 17 (3,3%) chronic alcohol use, 11 (2,2%) Budd's Chiari syndrome, 9 (1,8%) autoimmune hepatitis, 8 (1,6%) HBV+HCV, 8 (1,6%) Wilson's disease, 4 (0,8%) hepatosteatosis, 3 (0,6%) HBV + Hepatitis D Virus (HDV), 3 (0,6%) primary biliary cirrhosis (PBS), 2 (0,4%) hemokromatozis, 1 (0,2%) primary sclerosing cholangitis (PSK), 1 (0,2%) Gaucher disease and 1 (0,2%) alpha-1 antitrypsin deficiency were determined. No etiological cause was found in 155 patients (30,4%), and these patients were identified as cryptogenic liver cirrhosis. In clinical trials, 384 patients (75,3%) had decompensated cirrhosis and 126 patients (24,7%) had compensated cirrhosis. When we examined the complications of liver cirrhosis, it appeared that there were ascites in 302 (59,2%) patients, furthermore we observed that there were grade 1 esophageal varices in 98 (19,2%) patients, grade 2 in 84 (16,5%) patients and grade 3 in 61 (12%) patients. We hadn't known esophageal varices grade in 152 (29,8%) patients. Portal vein thrombosis in 42 (8,2%), esophageal variceal bleeding in 29 (5,7%), hepatic encephalopathy in 27 (5,3%), spontaneous bacterial infection in 9 (1,8%), hepatorenal syndrome in 6 (1,2%) was detected. Hepatocellular carcinoma (HCC) was detected in 97 patients (19%). Antiviral therapy was given to 165 (32,3%), enzyme therapy to 1 (0,2%) and immunosuppressive therapy to 6 (1,2%) of the 510 patients. 338 (66,3%) were followed without treatment. Liver transplantation was performed in 170 patients (33,3%). No etiologic cause was found in 30,4% of the patients.

In conclusion, viral factors were the most common cause of etiology in liver cirrhosis. HBV was the most common cause of the viral factors.

Key words: Cirrhosis, Complication, Etiology, Treatment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu karaciğer yapısının yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibröz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici ve irreversible bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcında etyolojik nedene bağlı olarak gelişen bir hepatosellüler hasar ve beraberinde iltihabi infiltrasyon mevcuttur. İltihabi infiltrasyon uzun sürerse karaciğerde bağ dokusu birikimi yani fibroze neden olmakta, gelişen fibrozis karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozmakta ve devam eden bu süreç neticesinde karaciğer sirozu meydana gelmektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da sirozun en sık nedeni alkol kullanımı iken, dünyanın birçok bölgesinde en sık nedeni viral hepatitler oluşturmaktadır. HBV ve HCV' ye bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer sirozu ülkemizde önemli bir mortalite ve morbilite nedenidir. Karaciğer sirozunun komplikasyonları; portal hipertansiyonla oluşan varis ve GIS kanamaları, asit ve spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, hepatopulmoner sendrom, hepatosellüler karsinom, karaciğer yetmezliği, splenomegali ve hipersplenizm, hematolojik bozukluklar, endokrin bozuklukları (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm) enfeksiyonlar, gastrointestinal komplikasyonlardır. Karaciğer sirozu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tedavisinde antiviral tedavi ve karaciğer transplantasyonu önemli bir yer teşkil etmektedir. Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran hastalarda karaciğer sirozunun epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik verilerinin sıklığı amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu; parankimin normal dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik, diffüz ve progresif bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte sirozda fibroz doku artışı ve rejenerasyon nodülleri karakteristiktir (1).

2.2. Epidemiyoloji

A.B.D’de hepatobiliyer ve sindirim sistemi hastalıkları arasında malignite dışındaki ölümlerin (yaklaşık olarak 30.000 ölüm/yıl) en sık sebebi karaciğer sirozudur. Yaklaşık her yıl 10.000 ölüm hepatosellüler karsinomaya bağlı olarak meydana gelmekte olup karaciğer sirozu hepatosellüler karsinomun en sık sebebidir (2,3).

2.3. Etyoloji ve Sınıflandırma

Viral hepatitler ve alkol tüketimi karaciğer sirozunun en sık iki nedenidir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da ilk sırada alkolken, ülkemiz de dahil diğer orta gelişmiş ülkelerde viral hepatitler ilk sıradadır. Türkiye’de karaciğer sirozuna neden olan durumlar aşağıda sıralanmıştır. Viral hepatitler hastalığın %60’ında etyolojik faktör olarak görülmektedir (4,5). Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, klinik evresine, fonksiyonel durumuna ve etyolojisine göre sınıflandırılmaktadır. Klinik uygulamalarda daha çok etyolojik ve klinik evreye göre sınıflandırma daha çok kullanılır (6).

2.3.1. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi

A- Nedeni kanıtlanmış olanlar

1)Kronik hepatitler

- Viral hepatitler (HBV, HCV, HDV)
- Otoimmün hepatitler

2)Alkol

3)Biliyer hastalıklar

- Primer sklerozan kolanjit
- Primer biliyer siroz
- Sekonder biliyer siroz

4)Kalıtsal metabolik hastalıklar

- Wilson Hastalığı
- Kistik fibrozis
- Hemokromatozis
- Galaktozemi
- Glikojen depo hastalığı
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Herediter hemorajik telenjektazi
- Herediter fruktoz intoleransı
- Herediter tirozinemi
- Porfiriya
- Abetalipoproteinemi
- Byler's hastalığı

5-İlaç ve toksinler

6-Venöz çıkış obstrüksiyonu

- Venoklüziv hastalık
- Budd-Chiari Sendromu

7-Kalp yetmezliği

- Triküspit yetmezliği
- Sağ kalp yetmezliği

8-İntestinal by-pass cerrahisi

- Gastroplasti
- Jejunoileal by-pass

9-Diğer Sebepler

- Sarkoidoz
- Sifiliz

B- Kanıtlanmamış nedenler

- Diabetes mellitus
- Obezite

- Malnütrisyon
- Mikotoksinler
- Şistozomiazis
- Viral hepatit G

C- Nedeni bilinmeyenler

- Indian çocukluk sirozu
- Kriptojenik (İdiopatik) siroz

Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri

- Viral hepatitler (B, C, Delta) % 60 (En sık HBV)
- Alkol % 11
- Alkol+Viral hepatit % 4
- Diğer nedenler % 9
- Kriptojenik % 16 olarak bildirilmektedir

2.3.2. Fonksiyonel Sınıflama

1. Aktif (serum transaminaz ve billurbin seviyeleri yüksek)
2. İnaktif (serum transaminaz ve billurbin seviyeleri normal)

2.3.3. Klinik Evreye Göre Sınıflama

1. Kompanse Siroz
2. Dekompanse Siroz (sarılık, ensefalopati, asit ve varis kanaması) (5)

Patogenez

Kollajen ve diğer bağ dokusu elemanları artmış olup, ekstraselüler matriks bazal membran komponentleri hepatik fibrozis ve sirozun gelişmesine neden olur. Hepatik fibrozis iki kademedede oluşur. Birinci kademedede ekstraselüler matrikste bulunan çapraz bağ yapamayan fibrin oluşturmayan kollajenler daha yoğun, sıkı ve çapraz bağ yapabilen kollajene döner ve reversible bir hadisedir. İkinci kademedede subendotelial kollajen çapraz bağ oluşumu, myoepitelyal hücre oluşumu ve rejeneratif nodüllerin varlığı mevcut olup irreversible bir hadisedir. Fibrozis oluşumunda üç çeşit nekroz tipi mevcuttur. Piece-meal nekrozu (interface hepatit-güve yeniği nekrozu) portal-portal septum oluşumuna; konfluent nekroz ise santral-portal köprüleşme ve fibrozise ve fokal nekrozlar ise fokal fibrozise sebep olur. Alkolik sirozda ise fibrozis özellikle santral

bölgelerde (zon 3'de) belirgin hemokromatozda demir portal ve periportal fibröz dokuda belirgindir. Fibrozis karaciğer kan akımını anlamlı derecede değiştirir. HBV hepatositler için direkt olarak sitopatik etki göstermez. HBV'deki nekroz hücrel immun yanıt sonucu oluşmuştur. HCV ise direkt sitopatik etki ile nekroza neden olur. Alkol tüketimi ile oluşan kronik karaciğer hastalığı tam aydınlatılamamakla birlikte kronik alkol tüketimi bozulmuş protein sentez ve sekresyona, mitokodriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, asetaldehit oluşumuna ve oluşan asetaldehitin selüler membran ve lipidleriyle etkileşimi sonucu hücrel hipoksiyi arttırmasına yol açar (7).

2.4. Karaciğer Sirozunda Patoloji

Siroz, karaciğerin makroskopik görünümü açısından 3 morfolojik tipe ayrılır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

Morfolojik Sınıflama

1- Makronodüler siroz: Farklı çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, büyüklüğü 1 cm'nin üzerinde nodüller izlenir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) ve Wilson makronodüler siroz yapar.

2-Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, aynı çaptaki küçük nodüllerin arasında ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruptadır.

3-Karışık (miks) siroz: Karaciğer sirozu bu gruptadır (8,9).

Histolojik özellikleri

Karaciğer sirozunda hepatositte nekroz ve dejenerasyon, rejenerasyon, iltihabi reaksiyon, safra kanal proliferasyonu, bağ dokusu septumlarının oluşması ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olarak altı ayrı histopatolojik değişiklik mevcut olabilir. Etyolojik nedene göre nekrozu fibrozis takip eder (10). Sonuçta normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşüp hepatositler nodüller içinde adacıklar şeklini alır (11, 12).

Sirozda lezyonlar yaygın, heterojen ve asimetriktir. Karaciğer boyuunda büyüme ve ağırlık artışı erken dönemde iltihabi eksuda, yağlanma ve ödem nedeniyle olabilir. Karaciğerde ağırlık ve boyut olarak azalma ise geç dönemde fibroz dokunun artıp, karaciğerin büzülmesi ve akut inflamatuvar reaksiyonun yok olması nedeniyle olabilir.

2.5. Risk Faktörleri

Alkol tüketim miktarı ve süresi, HBV, HCV bulaşması (örneğin; endemik bir yerde bulunmak, vertikal geçiş olasılığı, ailede hepatitlerin öyküsü, seksüel öykü, intranasal veya intravenöz ilaç kullanımı, piercing veya dövme yaptırmış olmak, kaza sonucu infekte kan veya vücut sıvıları ile karşılaşmak), transfuzyon öyküsü, otoimmün hepatit veya diğer karaciğer hastalığı nedenleri yönünden kişisel veya aile öyküsünün bulunması önemli risk faktörleridir (13).

2.6. Karaciğer Sirozunun Kliniği

Karaciğer sirozunun kliniği çoğunlukla nonspesifiktir ve olmamaları sirozu ekarte ettirmez (11,4). Karaciğer sirozu sıklıkla sinsi bir hastalık olup dekompanse döneme kadar genellikle asemptomatik seyretmektedir. Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda değişiklik gösterebilir. Hastaların yarısına yakını sarılık ve asit yani dekompanse evrede hekime başvurur, diğer hastalar ise nonspesifik semptomlar ile başvurur, tanısı tadasüfen konulabilir. Karaciğer siroz kompanse evresinde kalabildiği gibi kısa bir sürede dekompanse evreye de gidebilir (14).

Klinik bulgular portal hipertansiyona ya da hepatoselüler yetmezliğe bağlı görülebilir. Hepatoselüler yetmezlik nedeniyle oluşan durumlar; kanama diatezi (dişeti kanaması, burun), sarılık, hormonal bozukluklar (hipoglisemi, genital organlarda atrofi, hipogonadizm, feminizasyon, diabet), hematolojik bozukluklar (anemi), deri değişiklikleri (spider anjiom, palmar eritem), protein metabolizma bozuklukları (ödem, adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi ve asit)'dir. Portal hipertansiyon nedeniyle oluşan durumlar; ödem, özefagus varis kanamaları, asit, splenomegali, pulmoner ve kollateral dolaşım anomalileridir. (dispne, siyanoz). Asit sirozun dekompanse olduğunun en önemli göstergesidir (15).

2.6.1. Karaciğer Sirozunda Semptomlar

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Sık görülen ve uzun süreli bir bulgudur. Patognomonik değildir.

İştahsızlık: Özellikle sarılığı olan hastalarda daha belirgin olmak üzere sık görülen bir bulgudur. Asit ve ödem varlığında iştahsızlık ve kilo kaybında net değerlendirme yapılamayabilir.

Kas krampları: En çok bacak ve ayaklarda istirahat halinde ve genelde gece oluşan, asimetrik karakterde ağrılı ve istemsiz kramplar mevcuttur (8).

Bulanti ve kusma: İzole bulanti daha sıktır. Bulanti akut hepatitlerin prodromal döneminde çoktur, kusma ise obstruktif biliyer hastalıkla ilişkilidir (16).

Kilo kaybı veya kilo artışı: İştahsızlık ve oral alımındaki azalmaya bağlı kilo kaybı olabilir. Dokularda sıvı birikimi kilo artışının en sık sebebidir.

Ateş: Alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olmak üzere nedeni bilinmeyen ateş olabilir, çoğunlukla hafif bir ateştir. Çoğunlukla sekonder bakteriyel enfeksiyon beraberdir.

Kaşıntı: Kolestatik merkezli sirozda sıktır. Kaşıntı ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere aralıklı, hafif ve yaygın olabilir. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki yükselme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8).

Gastrointestinal kanamalar: Portal hipertansiyona bağlı özafagus varis kanamaları ilk sırada yer alırken vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, duodenal ve gastrik ülser, hemobiliya, portal kolopati gibi gastrointestinal sistem (GIS) kanamaları oluşabilir (17).

Dispne ve takipne: Alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik firozise ile oluşan siroz vakalarında sarılık ve dispne görülür. Aynı zamanda asitle beraber plevral sıvı mevcutsa dispne olma ihtimali yüksektir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu hastaların %70'inde, alkolik olmayan sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir (8). Siroz hastalarında androjenik steroidlerin deride, adipoz dokuda, kas ve kemikte östrojene dönüştürülmesi artmıştır. Bu nedenle erkeklerde jinekomasti ve impotans, hem kadın hem erkekte aksiler ve pubik kıllanmada azalma sıktır (18).

2.6.2. Karaciğer sirozunda Fizik Muayene Bulguları:

Klinik semptomlar hem hepatosellüler yetmezlik hem de portal hipertansiyondan kaynaklanmaktadır.

Daha sık rastlanılan bulgular; dilde atrofi, solukluk, dudak etrafında çatlak, ikter, temporal atrofi, ekstremitelerde adale atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar kas atrofisi, erkeklerde jinekomasti, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü,

çomak parmak, testislerde hacim azalması, hipotansiyon, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegalidir.

Spider anjiom: Boyutları 1 mm ile 10 mm arasındadır. Spider anjiomlar ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların iyileşmesi ile boyutları küçülüp yok olabilir.

Palmar eritem: Avuç içi tenar ve hipotenar kenarlarla, parmak pulpası ve dorsal bölgesine kadar uzanan kızarıklık mevcuttur. El iç yüz ortası genellikle normal olup palmar eritem östrojen hormon bozukluklarıyla oluştuğu varsayılır.

Beyaz tırnak: Tırnak yatağının beyaz opasite göstermesidir.

Çomak parmak: Genellikle çomaklaşma hafif derecedir. Hipertrofik osteoartritle ilişkilidir ve oksijen saturasyonunda düşme asıl nedenidir. Hipoksik ve pulmoner hipertansiyonda belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyada kısıalma ve kalınlaşma mevcuttur, parmaklarda fleksiyon deformitesine neden olur. Alkolik sirozda sıktır.

Parotis büyümesi: Ağrı ve hassasiyetin eşlik etmediği bir büyümedir. Alkolik sirozda sıktır.

Pigmentasyon ve vitiligo: Kolestatik orjinli sirozlarda, porfiriya kutenea tarda ve hemokromatozis olgularında melanin pigmentinde yaygın bir yükselme bulunabilir. Primer biliyer siroz hastalarında pigmentasyon olmadan vitiligo bulunabilir.

Jinekomasti: Areolada pigmentasyon ve genişleme altındaki glandüler dokuda büyüme mevcut olup hassasiyet eşlik edebilir.

Testiküler atrofi: Alkolik siroz ve hemokromatozis vakalarında sıktır.

Glukoz intoleransı: Sirozlu hastaların yaklaşık %80 inde mevcut olup glukoz intoleranslı hastaların %10-20 'si diyabettir. HCV'ye bağlı sirozda daha sık görülür (19).

Peptik ülser: Sirozda %11 oranında sıklık tespit edilmiştir (20).

Glomerülonefrit: HCV'ye bağlı sirozda membranoproliferatif glomerülonefrit ve kriyoglobulinemi görülebilir (21).

Hematolojik bulgular: Hepatoselüler fonksiyon bozukluğunun boyutuna bağlı spontan kanamalar oluşabilir (burun, diş eti kanamaları ve ekimoz). Folik asit eksikliğine,

hipersplenizme veya hemolize anemi oluşabilir. Hipersplenizme ve azalmış trombopoetin düzeylerine bağlı trombositopeni mevcuttur. Koagulopati koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalmasıyla oluşur. Kolestazlı hastalarda barsağa safra akışı bozulur. Bu nedenle K vitamini emilimi ve pıhtılaşma faktörleri II,VII,IX,X un hepatik sentezi bozulmuştur. Sirozlu hastalarda fibrinoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon da oluşabilir (22).

Pulmoner ve kardiyak bulgular: Sirozlu hastalarda solunum fonksiyonları bozulabilir. Masif asitin neden olduğu plevral effüzyonlar ve diafragma elevasyonu ventilasyon perfüzyon ilişkisini bozabilir (22). Yüksek debili bir yetmezlikle kalpte aşırı yüklenme olabilir ve beraberinde diastolik disfonksiyon ile hiperdinamik bozukluk görülebilir, böylece yüklenme gizli bir konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir (23).

2.7. Karaciğer Sirozunda Tanı Yöntemleri

Tipik karaciğer sirozlu hastaların tanısı fizik muayene, anamnez ve biyokimyasal testlerle konulur. Hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon gibi komplikasyonlar ve buna bağlı semptomlar tanıyı destekleyici bulgulardır. Dekompansasyon ile ayrıcalık tanıda; Budd Chiari sendromu, peritonitis karsinomatoza, periton tüberkülozu, restriktif perikardit gibi hastalıklar dışlanmalıdır. Asit ponksiyonu ayrıcalık tanıda yardımcıdır (24).

2.7.1. Laboratuvar Bulguları

Karaciğer sirozunda, tanıyı koyduran spesifik bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir. aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) hafif yüksektir. Gamma glutamil transpeptidaz (GGT), ALP seviyesi ile ilişkilidir. Alkolün neden olduğu kronik karaciğer hastalıklarında daha belirgin yüksektir. Bilirubin düzeyi dekompanasyon derecesi arttıkça artar.

Albumin sadece karaciğerde sentezlendiğinden siroz ilerledikçe seviyesi düşer. Albumin/globulin oranı yaklaşık 1'dir ve bu oran sirozda ters döner. Protrombin zamanı karaciğerin pıhtılaşma faktörlerini sentezleyememesi sebebiyle artış gösterir. Globulinler bakteriyel antijenlerin karaciğerden lenfoid dokuya geçişindeki artış sebebiyle artar. Antidiüretik hormon (ADH) seviyesi yüksek olup su atılımı azaldığından hiponatremi meydana gelir. Trombosit sayısı nadir de olsa 50 000'in altı olabilir. Çoğunlukla trombositopeni vardır. Lökopeni ve nötropeni, hipersplenizm nedeniyle oluşur. Koagülasyon defektleri karaciğerin koagülasyon faktörlerini

üretmemesi nedeniyle gelişir. Hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (25). Viral hepatitlerin etyolojideki önemine istinaden HBV, HCV ve HDV' nin serolojik belirteçleri araştırılmalıdır. Özellikle HBV-DNA ve HCV-RNA testleri çalışılmalıdır. Hastalar sirozda artmış hepatosellüler karsinom riski sebebiyle alfa-fetoprotein ile aralıklarla taranmalıdır. Etyolojik incelemede 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, seruloplazmin düzeyi, alfa-1 antitripsin düzeyi, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, serum transferin saturasyonu, Anti-Nükleer Antikor (ANA), Anti-Mitokondrial Antikor (AMA), Anti Düz Kas Antikoru (ASMA), Liver/Kidney Mikrozom Tip 1 Antikoru (Anti-LKM1) düzeyleri incelenmelidir (26).

2.7.2. Ultrasonografi

İlk tercih edilecek yöntem olmakla birlikte ucuz ve non-invazivdir. USG tek başına kesin tanı koydurmamakla beraber, aşağıdaki bulgularla tanı desteklenir:

1. Karaciğer diyafram arasındaki aralığın artışı, karaciğer kapsülde düzensizlik
2. Asitin olması
3. Karaciğerde atrofi ya da hipertrofi
4. Koroner ve portal venlerin genişleyip ve umbilical veninin belirginleşmesi
5. Portal ve hepatic venin dallarının düzensizliği ve ince periferik dallarının görülememesi
6. Splenomegali ve splenik venede genişleme
7. Karaciğer sol lobda büyüme, kaudat lobda hipertrofi ve rejenerasyon nodülleri (27)

2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ultrasonografide görülmeyen veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları görüntülemeye değerlidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Fakat karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri tespit eder ve ilerlemiş dönemde varisleri saptar. Dinamik bilgisayarlı tomografi, karaciğerde nodül varlığında, rejeneratif nodüllerin hepatosellüler karsinomdan ayırımında önem teşkil eder. Manyetik rezonans angiografi, portal hipertansif değişiklikleri ve portal ven trombozunu saptamada önemlidir, ancak tomografiye göre yaygın değildir (25).

2.7.4. Özefagogastroduodenoskopi

Üst GIS endoskopik incelemelerinde, özefagial ve gastrik varislerin değerlendirilmesinde önemlidir. Aynı zamanda hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Gastrointestinal kanamalı karaciğer sirozlu hastalarda kanama odağının değerlendirilmesinde ve tedavisinde önemlidir (27).

2.7.5. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi ve patolojik inceleme en kesin tanı koydurucu yöntemdir. Fakat dekompanse dönemde, portal hipertansiyon ve belirtileri varlığında karaciğer biyopsisine gerek duyulmaz. Karaciğer biyopsisi, perkütan, transjugular, laparoskopik, operatif veya ultrasonografi veya tomografi rehberliğinde alınır (25).

2.8. Karaciğer Sirozunda Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyon durumu ve tedaviye göre değişir. Genel olarak dekompanse sirozda tanı aldıktan sonra 3 yıllık survey %16, 5 yıllık survey %8 civarındadır (28).

Asit, hepatik ensefalopati, ödem, kanama diyatezi, enfeksiyona yatkınlık ve özefagus varis kanaması tanıda gecikildiğini ve prognozun kötüye gidişini işaret eder. Karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflaması prognozu belirlemede en önemli parametredir. Aynı zamanda klinikte daha sık kullanılmakla beraber prognozla korelasyon göstermektedir (29).

Tablo 1. Child-Pugh sınıflaması

	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Orta	Gergin (tense)
Ensefalopati	Yok	Evre I -II	Evre III- IV
T.Bilirubin(mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Protrombin Zamanında uzama	1-4 sn	4-6 sn	>6 sn

Child-Pugh A: 5-6 puan; Child-Pugh B: 7-9 puan; Child-Pugh C: 10-15 puan

Karaciğer sirozunda prognozu gösteren bir diğer sınıflama sistemi Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlamasıdır. MELD skoru: Hastanın INR (international normalized ratio), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile

hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skoru: $9,57 \times \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 3,78 \times \log(\text{bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$ formülü ile hesaplanır (30). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çoklu çalışmalar, MELD skorlamasının 3 aylık yaşam süresi tahmini Child-Pugh sınıflamasına göre daha doğru sonuçlar verdiğini göstermiştir (31). Child-Pugh sınıflamasının nakil hastalarının sıralamasında yetersiz olması nedeni ile bu hastalarda prognostik gösterge olarak MELD skoru kullanılmaktadır (32). MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranları daha yüksektir (25).

2.9. Karaciğer sirozunda Komplikasyonlar (33)

Karaciğer sirozunda beklenen komplikasyonlar

- 1- Asit ve spontan asit enfeksiyonları
- 2- Portal hipertansiyon (özofagus varis kanamaları)
- 3- Karaciğer yetmezliği
- 4- Hepatik ensefalopati
- 5- Hepatoselüler karsinoma
- 6- Hipersplenizm
- 7- Hepatorenal sendrom
- 8- Hepatopulmoner sendrom
- 9- Hematolojik bozukluklar
- 10- Enfeksiyonlar
- 11- Gastrointestinal komplikasyonlar
- 12- Endokrin bozukluklar

2.9.1. Asit

Periton boşluğunda sıvı toplanmasıdır ve dekompanse kronik karaciğer hastalığının genellikle ilk sırada görülen bulgusudur. Normalde tüm insanlarda periton boşluğunda 25 ml civarında, proteinden zengin (4gr/L) bir sıvı mevcuttur.

Asit Etiyolojisi

1. Portal Hipertansiyon

- Siroz
- Fulminan karaciğer yetmezliği
- Budd-Chiari sendromu.
- Konstriktif veya restriktif kardiyomyopati

- Portal ven oklüzyonu
- Venö –okluzif sendromu

2. Malignite

- Mezotelyal hiperplazi
- Malign mezotelyoma
- Pseudomiksoma peritonei
- Sekonder tümörler

3. Enfeksiyonlar

- Candidiazis
- Bakteriyel peritonit
- Tüberküloz peritonit
- Fungal hastalıklar
- Cryptococcus
- Histoplazmozis
- Amebiyazis
- Schistosomiyazis
- Paraziter hastalıklar

4. Hipoalbüminemi

- Nefrotik sendrom
- Protein kaybettiren enteropatiler
- Malnütrisyon

5. Endokrin

- Ovaryen stimülasyon sendromu
- Struma ovarii
- Meigs sendromu
- Miksödem

6. Akut karaciğer yetmezliği

7. Kollajen doku hastalığı

8. Pankreatik asit

9. Biliyer asit

10. Diğer nedenler

- Whiple hastalığı
- Vaskülit
- Melanozis
- Peritoneal lenfanjiyektazi
- Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)
- Endometriozis
- Granülomatoz peritonit
- Leiomyomatozis
- Sklerozan peritonit
- Dialize bağlı asit (34).

Asitle başvuran hastaların %75'inde siroz nedenken, %25'inde malignite, %10'unda kalp yetmezliği, %3'ünde pankreatit, %1'inde tüberküloz enfeksiyonu ve %2'sinde diğer az görülen sebepler yer almaktadır (35). Asitin klinik ve fizik muayene bulguları sıvı miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Fazla miktarda asitler batin muayanesinde palpasyonla yukarı bakan matite verirken, 1,5 litreye ulaşan asitler palpasyonla yer değiştiren matite, 500 ml civarındaki asit ise dizdirsek pozisyonundaki muayene ile tesbit edilebilir, 500 ml altındaki asitlerin fizik muayene ile yakalanması son derece zordur ve ultrasonografi ile 100ml civarındaki asit tespit edilebilir. Komplike olmayan asit 3 evrede derecelendirilmiştir:

Grade 1: Ultrasonografi yardımıyla tespit edilen asit

Grade 2: Batında şişlik olarak görülen ve saptanabilen asit

Grade 3: Batında çok belirgin gerginlik ve şişlik (36,37)

Bir hastada asit saptanırsa parasentez ile alınan sıvının incelenmesi gerekir. Tanı belli olan hastalarda ise genel durumda izahı olmayan bozulma varsa, yeni tanı düşünülüyorsa veya herhangi bir klinik nedenle hospitalize edildiğinde asit incelemeyi tekrarlamak şarttır. Asit analizi yapılırken eksuda-transuda ayrımı yapılması önemlidir. Siroza bağlı asit transuda niteliğindeyken bu ayrım klinik tanıda güvenilir değildir. Bu yüzden serum-asit albümin gradiyenti, eksuda-transuda ayrımından daha güvenilir bir parametredir (38).

Serum-Asit Albümin Gradiyenti (SAAG): Asit sıvısının niteliğini ve portal hipertansiyona bağlı olup olmadığını, total protein miktarından çok daha duyarlı olarak

yansıtmakta olup, sirotik asitlerin belirlenmesindeki tanısal doğruluğu %95 civarındadır (39).

Tablo 2. Serum asit albümin gradientine göre asit nedenleri

Yüksek albümin gradientli asit (SAAG \geq1,1)	Düşük albümin gradientli asit (SAAG \leq 1,1)
-Siroz	-Peritonitis karsinomatoza
-Budd- Chiari sendromu	- Pankreatik asit
-Kalp yetersizliği	-Nefrotik sendrom
-Venooklusif hastalık	- Tüberküloz peritonit

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin pratik rehber verilerine göre; asit sıvısında öncelikli istenmesi gerekenler; hücre sayım ve ayırımı, serum-asit albümin gradienti ve asit sıvı total proteindir. SAAG etyolojiyi saptamak için değil, portal hipertansiyonu belirlemek için kullanılmaktadır. SAAG \geq 1 ise hastanın %97 ihtimal portal hipertansiyonu vardır. Tüberküloz için yüksek risk taşıyan hastalarda ilk alınan asit örneğinde tüberküloz için gerekli tetkikler bakılmalıdır. Tüberküloz peritonit tanısında en hızlı ve doğru yöntem mikobakteriyel kültür ve laparoskopik biyopsidir. Asit sıvısında amilaz düzeyi >2000 IU/L (serumdan 4-5 kat yüksek) ise pankreatik asit ve sekonder peritonit araştırılmalıdır. Ayrıca perforasyon (bağırsak ve safra kesesi) perforasyonu sonra asit amilaz düzeyi yükselebilir. Asit bilirubin >6 gr/dl veya asit/serum bilirubin >1 ise biliyer perforasyon düşünmek gerekir. Asit sıvısında trigliseritin yüksek saptanması şilöz asit lehinedir. Şilöz asit abdominal kavitede intestinal veya torasik lenfin varlığı neticesinde peritonda krema veya süt görünümünde trigliseritten zengin (>200 g/dl) sıvının mevcut olmasıdır. Sadece peritoneal karsinomatozida asit sıvı sitolojisi pozitif olmakla beraber malign asit için altın standart bir yöntemdir. Fakat maligniteler peritoneal sıvıya neoplastik hücre saçmadan asit oluşturabilir. Malign sitoloji mevcut olup tümörün primeri bilinmiyorsa erkek hastalar araştırılmayabilir, çünkü prognozları kötüdür. Fakat bayan hastalarda over kanseri tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bu yüzden laparoskopi ve laparotomi gerekebilir (40).

2.9.2. Asit Tedavisi

1.Yatak istirahati: Diüretiklere verilen cevabı etkiler.

2.Su ve sodyum kısıtlaması: Diyette tuz kısıtlaması veya böbreğin sodyum atılımının artırılmasıyla negatif sodyum dengesi sağlanır. Dilüsyonel hiponatremide su kısıtlaması yapılır. İleri evre karaciğer yetmezliğide sodyum atılımı azalacağından diüretik ihtiyacı artar.

3.Diüretikler: Sirozda sıvı fazlalığında başlangıçta ilk tercih edilecek diüretik aldesteron antagonisti spirinolaktondur. Vakaların %75'inde tedaviye cevap alınır. Amilorid ve triamteren gibi diğer potasyum tutucu diüretikler de kullanılabilir. Loop diüretiklerinden furosemid, sıklıkla spironolaktona ek başlanabilir. Diüretik cevabı günlük kilo kaybı ile değerlendirilmelidir ve ödemi olmayanlarda 0,5 kg, ödemlilerde 1 kg'ı aşmamalıdır (41).

4.Parasentez: Medikal tedaviye dirençli asitte varlığında hızlı ve fazla miktarda volümü atmak amaçlı yapılır. Parasentez hepatik venöz basınç gradientini, varis içindeki basıncı, varis duvarlarındaki gerginliği ve sistemik vasküler direnci düşürür (42).

2.9.3. Spontan Bakteriyel Peritonit

Asit sıvısından alınan kültürün pozitif olması, asit sıvısında polimorf nüveli lökosit (PMNL) sayısının $250/\text{mm}^3$ veya fazla olması ve karın içinde cerrahi ile tedavi edilebilir bir enfeksiyon kaynağının olmaması olarak tanımlanır (43). Hastanede yatan sirozlu hastalarda görülme sıklığı %10-30'dur. Spontan bakteriyel peritonit (SBP) tekrarlama ihtimali bir yıl içinde %70'dir. Spontan bakteriyel peritonit atağı bir kez dahi geçirmiş hastalar karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir. Neden olan mikroorganizmalar E.coli, klebsiella, pnömokok, streptokoklar, enterokoklar ve nadiren anaeroblardır. Spontan bakteriyel peritonitli hastaların genellikle asit kültürü negatiftir. Tedavide 3.kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir. Gastrointestinal sistem kanaması geçiren sirozlu hastalarda, bakteriyel enfeksiyon görülme riski yüksek olduğundan bu hastalara proflaktik antibiyotik başlanmalıdır (42).

2.9.4. Hepatik Ensefalopati

Akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişebilen, portosistemik kollaterallerin de neden olduğu nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, geri dönüşümlü metabolik bir tablodur (44). HE ile komplike olmuş akut hepatite, fulminan hepatit veya fulminan karaciğer yetmezliği denilmektedir. Klinik pratikte

dekompanse karaciğer hastalığı seyrinde görülen HE en sık rastlanılandır (45). Sıklıkla portal hipertansiyonda ve portosistemik şant cerrahisi geçiren hastalarda görülür. Nedeni tam olarak aydınlatılamasa da amonyak, nörotransmitterler ve bunların prekürsörlerinin, karaciğerin fonksiyonel yetersizliği ve portosistemik kollateraller nedeniyle yetersiz klirensi, beyin dokusu bu maddelere fazla miktarda maruz kalır (46).

2.9.5. Hepatik Ensefalopatinin Klinik Özellikleri

Hepatik ensefalopati, portal hipertansiyon ve hepatosellüler disfonksiyonu sonucu olarak görülen bir tablodur. Barsak orijinli toksik maddelerin karaciğerde yeterince temizlenememesinden nöropsikiyatrik bir tablo gelişir. Tanı, örneğin, siroz olduğu bilinen bir hasta gastrointestinal kanama veya sepsisle başvurduğunda, konfüze ve muayenede flapping tremoru varsa, kolaylıkla konabilir. Hepatik ensefalopatinin erken evresinde klinik semptom ve bulgu görülmeyebilir. Klinik, düşük hafıza kaybı ve dikkat eksikliğinden konfüzyon ve komaya kadar değişebilmektedir. Hepatik ensefalopati sirotik hastaların yaklaşık %27-75'inde mevcuttur (47). Uyku düzensizliği en yaygın görülen semptomdur. Fakat hastalar duygu durum değişikliklerinden, konuşma bozukluğundan ve disoryantasyondan şikayet eder (48).

2.9.6. Hepatik Ensefalopatinin Klinik Evrelemesi

Evre 1: Depresyon veya öfori, davranışta uygunsuzluk ve uyku paterninde değişme mevcut olup asterixis vardır, yazı yazma gibi ince işleri yapamaz.

Evre 2: Fetor hepaticus ve flapping tremor, konfüzyon ve disoryantasyon mevcuttur.

Evre 3: Stupor, belirgin konfüzyon, ağırlı stimuluslara uyarı vardır. Flapping tremor mevcut. Rijitide, klonus, ekstansör cevap olabilir.

Evre 4: Genellikle stimulusa cevap olmamakla birlikte derin koma mevcuttur. Adele tonusu, flapping kaybolur. Reflekslerde paralizi ve depresyon mevcuttur.

Hepatik ensefalopatide prognozu; karaciğer hastalığının gidişatı, komplikasyonların varlığı ve gerekli durumlarda karaciğer transplantasyon belirler (44). HE kötü prognoz göstergesidir. HE başladıktan sonra 1 yıllık sürvey % 42 ve 3 yıllık sürvey % 23 saptanmıştır. HE başlayan hastalar karaciğer transplantasyonu için incelenmelidir (49). Genelde nonkomplike HE ilk ataktan sonra düzeler. Ağır HE kalıcı nörolojik defisit veya ölüm açısından risklidir. Aynı zamanda hastalarda asit, hiperbilirubinemi veya kaşeksinin varlığı kötü gidişatı gösterir (44).

Karaciğer sirozlu hastada akut hepatik ensefalopatiye neden olabilecek durumlar:

- Kusma
- Diüretikler
- Elektrolit dengesizliği
- Kabızlık
- İshal
- Alkolün kesilmesi
- Spontan bakteriyel peritonit
- Özofagus ve fundus varislerinin kanaması
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Gastro-duodenal ülser kanamaları
- Mallori-Weis yırtığı
- İlaçlar
- Aşırı protein alımı
- Enfeksiyonlar (50)

Tanı mental durum değişikliği yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması ve klinik, laboratuvar özelliklerin mevcut olmasıyla konulmaktadır. Tedavide ilk önce presipitan faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Koma tablosu oluşan hastalarda protein kısıtlaması, uygun hidrasyon ve antibiyoterapi başlanmalıdır. Nonabsorbable sentetik disakkaridlerden laktuloz 30 gr, günde iki kez verilmelidir. Laktuloz kolonda bakteriler tarafından kısa zincirli yağ asitlerine çevrilerek asidifikasyona sağlar ve H⁺ amonyakla birleşerek nonabsorbe amonyum iyonunu oluşturur. Aynı zamanda barsakta florayı değiştirip daha az amonyak oluşturur. Neomisin ve rifaksimin gibi antibiyotikler tedaviye cevap alınmadığında kan amonyak düzeyi azaltır. Rifaksimin, neomisinde görülen ototoksosite gibi yan etkileri olmadığından daha güvenilirdir. Ekstrakorporeal karaciğer destek araçları (molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis gibi) proteinlere bağlı toksinlerin temizlenmesinde etkili olmakla birlikte uzun dönem klinik etkileri netlik kazanmamıştır. Karaciğer transplantasyonu hepatik ensefalopatiye bağlı klinik durumda en faydalı tedavi yöntemidir (48).

2.9.7. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS), kronik karaciğer hastalığının ileri döneminde olan hastalarda renal fonksiyonları bozulmuş, belirgin renal vazokonstriksiyon ve düşük glomerüler filtrasyon hızından kaynaklanan belirgin arteriyel dolaşım anormallikleri ile seyreden klinik bir tablodur (4). Hepatorenal sendrom (HRS) tip 1 ve tip 2 olarak ayrılır (51). HRS tip 1, böbrek fonksiyonlarında ani bir azalma mevcuttur. Yani 2 haftada kreatininin 2,5 mg/dl'den daha fazla artışı veya kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nın

altına düşmesiyle karakterizedir. HRS tip 2'de böbrek fonksiyonları daha yavaş bir sürede bozulmakta olup bu bozukluk uzun süre stabil kalmaktadır (45). HRS'nin tipi sürveyi belirleyen en önemli faktördür. HRS tip 1'de mortalite yüksektir, hospitalize edilen hastalarda sürvey 2 hafta civarındadır. Tip 2 HRS'de sürvey 6 civarındadır. Karaciğer hastalığının şiddeti diğer prognozu belirleyen faktördür (51). HRS'nin belirleyici özellikleri artan hiponatremi, azotemi, ilerleyici oligüri ve hipotansiyondur (52). HRS'de en sık görülen predispozan faktörler GİS kanamaları, bakteriyel enfeksiyon ve yoğun parasentez yapılmasıdır (53). Ayrıca diğer presipite eden nedenler; cerrahi girişim, şok ve nefrotoksik ilaç uygulamalarıdır (54). Buradaki renal yetmezlik, şiddetli renal sirkülatuar sistemdeki vazokonstriksiyondan kaynaklanmaktadır (45).

2.9.8. Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri

Major Kriterler:

1. Düşük glomerüler filtrasyon hızı (24 saatlik kreatinin klerensi < 40 mL/dk), serum kreatin > 1.5mg/dl
2. Şok, sıvı açığı, bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması
3. Diüretik kesilmesi ve 1,5 lt izotonik salin solüsyonuna rağmen renal fonksiyonlarda düzelme olmaması
4. Proteinüri olmaması (<500 mg/dl) veya ultrasonografide obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmaması

Minör kriterler:

1. İdrar volümü <500 ml/gün, idrar Na <10 mEq/lt,
2. İdrar ozmolalitesi > plazma ozmolalitesi,
3. İdrarda eritrosit <50 mm³ olması,
4. Serum Na <130 mEq/lt olması (50)

Hepatorenal sendrom tanısı için sadece majör kriterler faydalıdır. HRS' de karaciğer transplantasyonu en etkili tedavi yöntemidir. Medikal tedavilerin başarısı çok düşüktür. HRS'li hastalarda hemodiyaliz zordur (55).

2.9.9. Özefagus Varis Kanaması

Özefagus varis kanaması portal hipertansiyonun klinikte en sık görülen komplikasyonudur (56). 10 yıl boyunca takipli hastaların % 90'ında özefagus varisleri oluşmaktadır (57). Özefagus varis kanamaları sirozda üst GİS kanamalarının % 70'ini oluşturur (58). Özofageal varisler kompanse sirozların % 30 unda, dekompanse sirozların %60'ında saptanmaktadır (59). Normal portal basınç farkı 3-6 mmHg'dır, varisler portal hipertansiyonun direkt sonucu olarak ortaya çıkar ve portal basınç 10-12mmHg yi aştığı zaman varis oluşumu için risk artmaktadır. Özofagus varis kanaması karaciğer sirozunun en mortal komplikasyonudur. Her özofageal varis kanamasının %20 mortalite riski vardır ve varis eradikasyonu sağlanmayan hastalarda varisin bir yıl içinde yeniden kanama olasılığı %70 dolaylarındadır (60).

2.9.10. Varis Kanama Riski Değerlendirilmesi

Klinik faktörler:

- 1-varis lokalizasyonu
- 2-varis büyüklüğü ve varis basıncı
- 3-varisin endoskopi görüntüsü

Özefagus varislerin endoskopik görünüşleri:

- F1** : küçük düz varisler
F2 : büyümüş, kıvrıntılı görünen varisler, lümenin 1/3'ünü kaplar
F3 : büyük yay gibi kıvrılmış varisler, lümenin 1/3'ünden fazlasını kaplar (4).

Child-Pugh A hastalarında varis görülme oranı %40 iken, Child-Pugh C hastalarında %85 civarındadır.

2.9.11. Özefagus Varis Kanaması Tedavisi

Varis kanamasında amaç varis kanamasının önlenmesi (primer proflaksi), akut atakta kanama kontrolü ve rekürrenslerin engellenmesi (sekonder proflaksi) dir.

Tedavi seçenekleri;

- 1-Farmakolojik tedavi
- 2-Varis obliterasyonu, lokal kontrol
- 3-Tips veya cerrahi tedavi
- 4-Balon tamponad

5-Endoskopik varis ligasyonu

6-Endoskopik skleroterapi

7-Cerrahi devaskularizasyon

Farmakolojik Tedavi:

Beta blokerler: Splanknik kan akımını, portal basıncı ve gastroözefagiyal kollaterallerden kan akımını azaltırlar. En çok kullanılanı propranolol selektif olmayan bir beta blokerdir, dozu 120-240 mg/gün arasında değişmektedir (4). Orta ve büyük çaptaki varislerde primer profilaksiste non-selektif beta-blokerler önerilmektedir. Bu tedavi ile portal basınç ortalama %15-20 azaltılabilirken, varisten kanama olasılığı %40 oranında azaltılmaktadır. Beta-blokerler olası yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Beta-blokerler için doz, bazal kalp ritminde %25 lik azalma veya kalp atım sayısının 55-60 dk/vuru ya indirilmesi hedefine göre titre edilmektedir (61).

Vazopressin: En etkili splanknik vazokonstriktörlerden biridir. Tüm splanknik organlara kan akımını azaltır ve bu şekilde portal basınç düşer.

Somatostatin ve analogları: Somatostatin selektif bir splanknik vazokonstriktördür. Vasküler düz kas üzerine olan etkisinin yanı sıra glukagon gibi vazodilatör maddelerin salımını inhibe ederek dolaylı yoldan portal akımı azaltır.

Oktreotid: Portal basıncı ve azigos kan akımını anlamlı fakat geçici bir süre için düşürür (4).

2.9.12. Portal Hipertansiyonun Pulmoner Sonuçları

Sirozlu hastalarda iki belirgin pulmoner vasküler bozukluk mevcuttur: hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyon (POPH), iki tablo da aynı hastada bulunabilir. POPH hastaların %0,5-5'inde görülen doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül sistolik basıncının artışı ve göğüs ağrısı, dispne, kardiomegali ve senkop gibi klinik bulgularla kendini gösteren sirozun evresiyle ilişkisiz bir komplikasyondur. Diğer pulmoner hipertansiyon hastalarıyla tedavi benzerdir. HPS sirotik hastaların yaklaşık %8-17'sinde görülür ve ortalama sağkalım 40 aydan 11 aya kadar düşürebilmektedir. HPS intrapulmoner şantlar ve arteryel oksijenasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Etiyolojide karaciğer sirkülasyondaki nitrik oksit, somatostatin, epinefrin, endotelin-1, glukagon ve tromboksan A₂ gibi pulmoner vazodilatörleri metabolize edememesi öngörülmektedir.

Hastalarda tipik olarak ilerleyici dispne, platypne (supin pozisyondan ayağa kalkınca dispnede artış), ortodoksi (sırtüstü yattığı zaman düzelen ayağa kalkınca artan arteriyel desatürasyon) ve siyanoz görülmektedir. Tanı kan gazı, solunum fonksiyon testleri ve kontrast ekokardiyografi ile saptanır. Pulse oksimetri düzeyinin %97, parsiyel arteriyel oksijen basıncının < 80 mm/Hg, bazal alveolar arteriyel oksijen farkının >20 mm/Hg olması hastalıktan şüphelenmeyi sağlar ancak kesin tanı makroagregatlı albümin akciğer perfüzyon sintigrafisi ile saptanır. Semptomatik oksijen tedavisinden başka karaciğer transplantasyonu haricinde başarılı bir tedavisi mevcut değildir (62).

2.9.13. Hepatosellüler Karsinoma

Tüm dünyada en sık görülen 5. kanser olup her yıl yaklaşık olarak 560.000 kişide HCC gelişmektedir (63). Hepatosellüler karsinoma, karaciğerin habis tümörleri arasında en sık görülenidir. Güneydoğu Asya'da ve Orta Afrika'da sık görülür. Hepatosellüler karsinomalı hastaların yaklaşık % 80 'inde siroz vardır. Ülkemizde en sık nedeni viral hepatitler (HBV, HCV) ve alkoldür. Hastalık için en önemli risk faktörü sirozdur.

Nodüler hiperplaziler karsinomaya zemin hazırlarlar. Ayrıca alfatoksin, alkol, tütün, oral kontraseptifler androjenik hormonlar ve bazı parazitlerin etyolojide rol oynar. Orta ve ileri yaş ve erkeklerde 4-8 kat daha sık görülür. Sirozlu bir hastada hepatosellüler karsinomadan; sirozlu bir hastada nedensiz hızlı bir kötüye gidiş, karaciğerde ani ve hızlı büyüme, hemorajik asitin oluşması, sağ üst kadranda ağrısı, nedeni belli olmayan rekürren ateş, hipoglisemi, polisitemi, hiperkalsemi, hiperkolesterolemi, edinsel porfirya, disfibrinojenemi ve anormal protrombin yapımı gibi metabolik bazı bulguların bulunması durumunda şüphelenilmelidir (4).

Başlıca metastaz yerleri akciğer, kemikler, sürrenal ve beyindir, hepatosellüler karsinoma metastazlarının varlığı ile saptanabilir. Hepatosellüler karsinomanın prognozu; altta yatan sirozun ağırlık derecesi, tümörün özellikleri (çapı, kapsüllü olup-olmadığı, multifokal oluşu, vasküler invazyonun varlığı veya yokluğu, histopatolojik değerlendirme ve ekstrahepatik metastazlar), hastanın genel durumu (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve gece terlemesi) ve hastanın yaşı, birlikte bulunan hastalıklar ve tedavi girişimlerinin etkinliğine bağlıdır. AST, ALP, GGT, LDH yüksek olabilir. Hepatosellüler karsinoma tanısında yararlanılan başlıca tanı yöntemleri USG, BT, MR ve anjiyografik yöntemlerdir. Biyopsi kesin tanı için gereklidir. Başlıca prognostik faktörler major ve mikroskopik vasküler invazyon, ağır fibrozis veya sirozun varlığı,

multipl tümörler ve çapı 5 cm'den büyük tümörlerdir. Küçük çaplı (3 cm'den küçük), damar invazyonu olmayan ve 3 taneden az tümörlerde ideal tedavi karaciğer transplantasyonudur. Küçük tümörlerde cerrahi rezeksiyon olabilir. Rezeksiyon yapılamazsa lokal ablasyon yöntemleri kullanılabilir. Ablasyon yöntemleri perkütan etanol injeksiyonu, mikrodalga koagülasyon tedavisi ve radyofrekans ablasyonudur. İlerlemiş vakalarda arteriyel embolizasyon ve kemoembolizasyon yapılabilir.

Hepatosellüler karsinomada koruma, tedaviden daha önemlidir. Primer korunma, HBV, HCV ve karsinojenlerden (alkol, tütün) kaçınmaktır. HBV'de korunma aşı ile olmaktadır. Amaç; viral hepatitlerin siroza ilerlemesini, sirozun da hepatosellüler karsinoma gelişiminin önlenmesidir. Tedavide interferon ve diğer antiviral ajanlardan (lamivudin, ribavirin) yararlanılabilir (8,4).

2.10. Karaciğer Sirozu Tedavisi

Sirozda tedavinin ana hedefleri, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya geri çevirmek, komplikasyonlar önlemek ve tedavi etmek, karaciğer transplantasyonu için uygunluğu ve zamanlamasını saptamaktır.

Günümüzde karaciğer hasarının altında yatan etiolojik nedeni uzaklaştırmak fibrozisi önlemenin en etkili yoludur. Örneğin hemokromatozis ve Wilson hastalığında demir ve bakırın uzaklaştırılması, alkolik hepatitte alkolün kesilmesi, viral hepatitlerde replikasyonun baskılanması ve biliyer hastalıklarda uygun yöntemlerle biliyer drenaj sağlanması tedavide etkindir. Kronik viral hepatitlerle ilgili tedavilerde yakın zamanda olumlu ilerlemeler kaydedilmiştir ve bu hastaların tedaviye yanıt verenlerinde anlamlı histolojik iyileşmeler görülmektedir (64).

İstirahat: Yatar pozisyonunda karaciğer ve böbreğe kan akımı arttığından belirgin asitte yatak istirahati şarttır.

Diyetle Tuz Kısıtlaması: Su kısıtlaması yapılmadan tuz kısıtlaması yapılır. İstirahat ve diyetle tuz kısıtlaması ile hastaların yaklaşık %10'ununda etkili diürez sağlanabilir.

Diüretik Tedavi: Diüretik verilmeden önce serum elektrolitleri vücut ağırlığı, BUN, kreatin, albumin, ürik asit ve öncelikli idrarda sodyum analizi yapılmalıdır. Diüretik tedavide amaç ödemi olmayan hastalarda günde 0,3 ile 0,5 kg ve ödemli hastalarda 0,5 ile 1 kg kilo kaybını amaçlamaktır. Diüretikler spironolakton ve furosemiddir İlk tercih edilecek ilaç spironolaktondur. Günde 100-200 mg dozlar ile başlanır gerektiğinde 400 mg'lık doza çıkılabilir. Furosemide 40-80 mg lık dozlar ile başlanır gerektiğinde 160 mg'a çıkılabilir. Her iki diüretik tedavinin maximum dozuna cevap alınmadığı takdirde

asit refrakter asittir. Diüretik tedavisi serum serum kreatininin 2 mg/dl nin üzerindeyse, serum Na değerinin 120 mg/dl altına düşmüşse, hepatic ensefalopati varsa kesilmelidir (4).

Parasentez: Diüretikler kadar etkin tedavidir. Özellikle gergin asiti olan hastalarda yapılmalıdır.

Refrakter asit tedavisi: Refrakter asit vakaların %5-10'unu oluşturur ve bu hasta grubunda iki yıllık mortalite oranlar %50 nin üzerindedir. Refrakter asitlerde mükerrer yüksek volümlü parasentez uygulanmaktadır. Ensefalopati ve hemodinamik instabilizasyondan korunmak için alınan her bir litre asitin parasentezle alınmasına karşılık, hastaya 6-8 gr albümin replasmanı yapılması önerilmektedir. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant yanyana portokaval şant, peritoneovenöz şant, konsantre asit reinfüzyonu diğer tedavi seçenekleridir. Refrakter asitli tüm hastaların karaciğer transplantasyonuna hazırlanması gerekmektedir (65).

Karaciğer Transplantasyonu: Karaciğer sirozunda en etkin tedavi yöntemidir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmamızda 2010 ile 2016 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji kliniği ve polikliniğine başvuran 510 karaciğer sirozu tanısı alan hasta incelenmiştir. Hastalarımızın başvurularındaki nedenlere bakıldığında halsizlik, sarılık, karında şişlik, karın ağrısı, ayaklarda ve bacaklarda şişlik, büyük abdestin siyah renkli olması, kanlı kusma, şuurda bulanıklık gibi şikayetleri bulunmaktaydı. Bu şikayetlerle kliniğimize başvuran hastalarımız; fizik muayene, biyokimyasal, serolojik ve mikrobiyolojik tetkikler, ultrasonografik görüntüleme, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve en son karaciğer biyopsisi ile karaciğer sirozu tanısı almıştır. Hastalarımıza kliniğine göre kompanse ve dekompanse ayrımı yapıp uygun tedavi yaklaşımı belirlendi.

Hastalarımızın etyolojik faktörlerini ortaya çıkarmak amaçlı mevcut tetkileride göz önüne alınarak olası bütün nedenler araştırılmıştır. Bu nedenle öncelikle hastalarımız ELİSA tekniği ile HBV, HCV, HDV yönünden araştırıldı. Viral parametreleri negatif olan hastalarda otoimmün parametreler araştırıldı. Serumda ANA, ASMA, LKM-1 antikorları bakıldı. Kolestatik karaciğer hastalığından şüphelenilen hastalarda AMA bakıldı. Alkole bağlı siroz düşünülen hastaların anamnezi ayrıntılı araştırıldı. Wilson Hastalığı düşünülen hastalarda serum ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, serum seruloplazmin düzeyi bakıldı. Hemokromatozis düşünülen hastalarımızda transferin saturasyonu, ferritin, serum demiri, total demir bağlama değerlerine bakıldı ve HFE geni analizi yapıldı. Budd-Chiari sendromu düşünülen hastalarımıza portal ven doppler USG yapıldı. Tüm araştırmalarımıza rağmen hastalarımızın 155'inin etyolojisi aydınlatılamamıştır. Siroz tanısı alan hastalar kriptojenik siroz olarak kabul edilmeden önce; parenteral kan veya kan ürünlerine, alkole ve hepatotoksik ilaca maruz kalmadıkları sorgulandı. Aynı zamanda seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, ferritin ve transferin saturasyonu kan düzeylerinin normal olduğu; viral belirteçlerin (HBsAg, HBV-DNA, anti-HCV ve HCV-RNA) negatif olduğu; antinükleer antikor (ANA), düz kas antikor (SMA), anti-mitokondrial antikor (AMA) ve liver/kidney mikrozom tip 1 (anti-LKM1) antikorunun tespit edilmediği görüldü. Primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) ekarte edilip kriptojenik siroz tanısı konuldu. Hastalar vasküler hastalıklar açısından Doppler ultrasonografi ile hepatik ve portal ven incelemeleri, ekokardiyografi ile kardiyak inceleme, NASH açısından eskiye ait veya

güncel obezite ve diyabet anamnezi ile değerlendirildikten sonra kriptojenik grubuna dahil edildiler.

Hastaların tamamı kliniğimizde yatırılarak takip ve tedavisi yapılmış, hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların ortaya konulmasında gerekli tetkikler uygulanmıştır.

Hepatik ensefalopati nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların diğer komplikasyonlarla birlikteliği araştırıldı ve uygun tedavi verildi.

Asit nedeniyle hastaneye yatırılan karaciğer sirozlu hastalara fizik muayene ve USG yapıldı, asit derecesi tespit edildi. Asitli hastalarımıza parasentez yapıldı. Serum asit albumin gradiyentine bakılarak nedeni saptandı. Asitli hastalarımızdan alınan asit mayide nötrofil düzeyi bakılarak $250 /\text{mm}^3$ ün üzerindeki değerler peritonit olarak kabul edildi, asit mayiden mikrobiyolojik kültür gönderildi. Hastalarımızın tümüne gastroenteroloji uzmanı tarafından endoskopi yapıp, özefagus varisi tespit edilen hastalarımızda endoskopik varis dereceleri saptandı. Hastalarımızdan özefagus varis kanaması geçirenler tespit edilerek, bu hastaların hastalık süresince kaç kez özefagus varis kanaması geçirdiği saptandı. Özefagus varis kanaması nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarımız medikal tedavi veya endoskopik bant ligasyonu ile tedavi edildi.

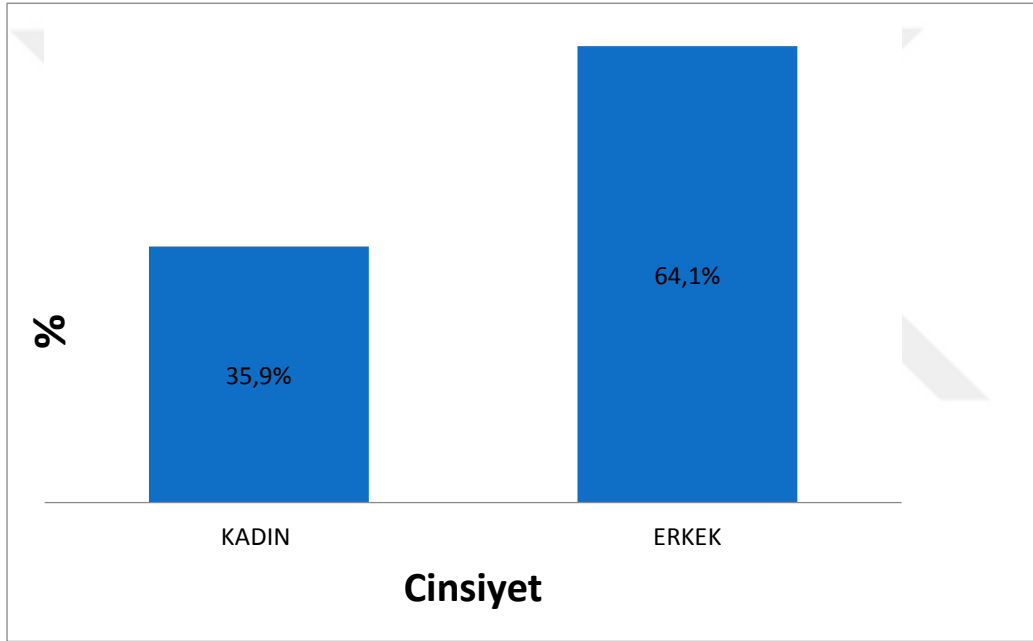
Hepatorenal sendrom tanısıyla yatırılan hastalara uygun medikal tedavi verildi, hastalar hemodializ ve karaciğer nakil için değerlendirildi. Karaciğer sirozu olan hastalarımızın hepatosellüler karsinom sıklığı araştırıldı ve bu hastalara uygun tedavi verildi. Hastalarımızın medikal tedavilerinin çoğunluğunu antiviral tedavi oluşturmakla beraber diğer hastalarımız tedavisiz izlem ile takip edildi. Hastalarımız karaciğer transplantasyon endikasyonuna göre değerlendirildi. Uygun hastalara karaciğer transplantasyonu yapıldı.

4. BULGULAR

2010-2016 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniğine başvuran karaciğer sirozlu 510 hasta incelendi. Hastalarımızın yaş ortalaması 54,21(\pm 14,76) idi.

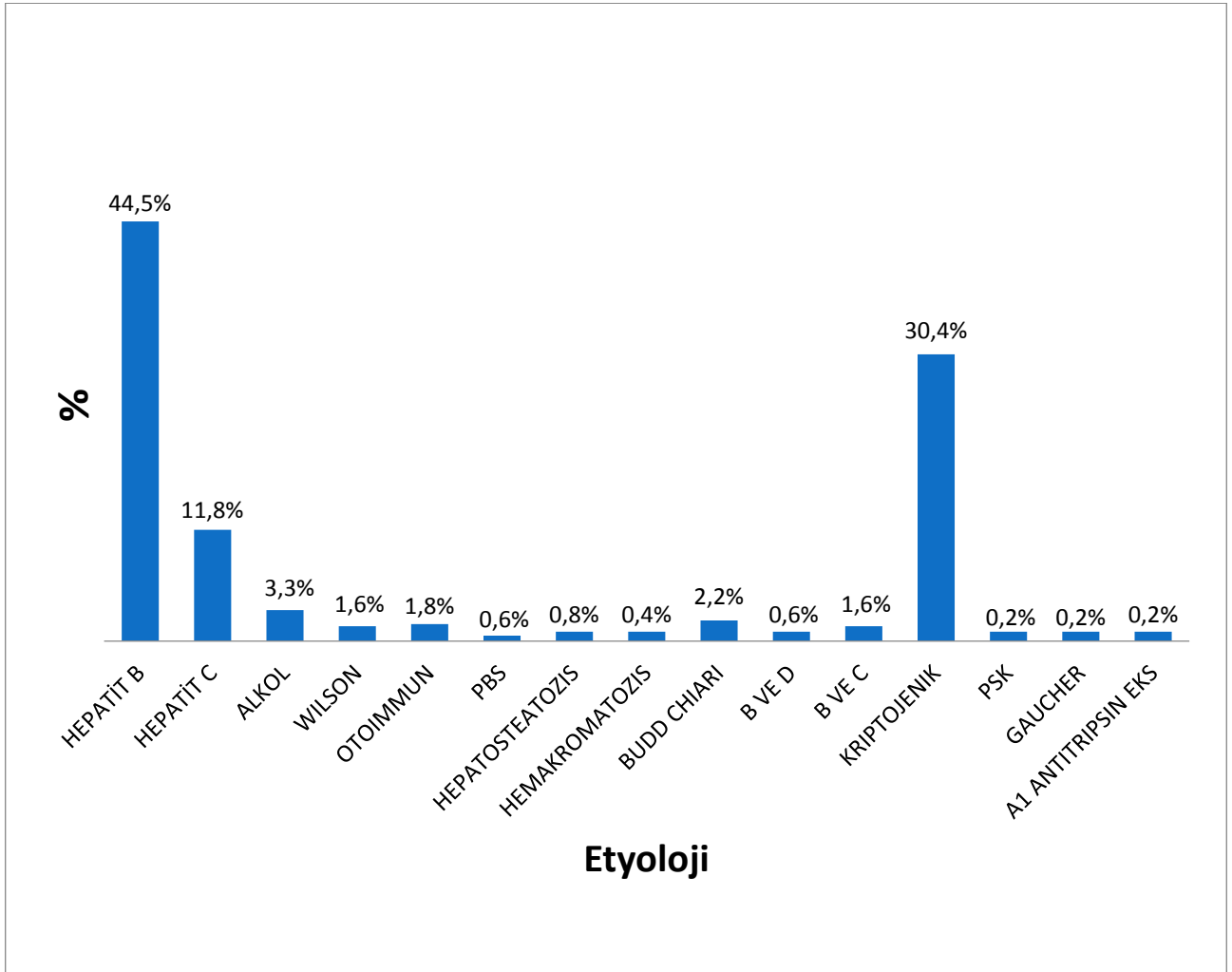
Çalışmamıza dahil ettiğimiz 510 hastanın 327 'si erkek 183 'ü kadındı. Şekil-1'de cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 1. Cinsiyete göre dağılım



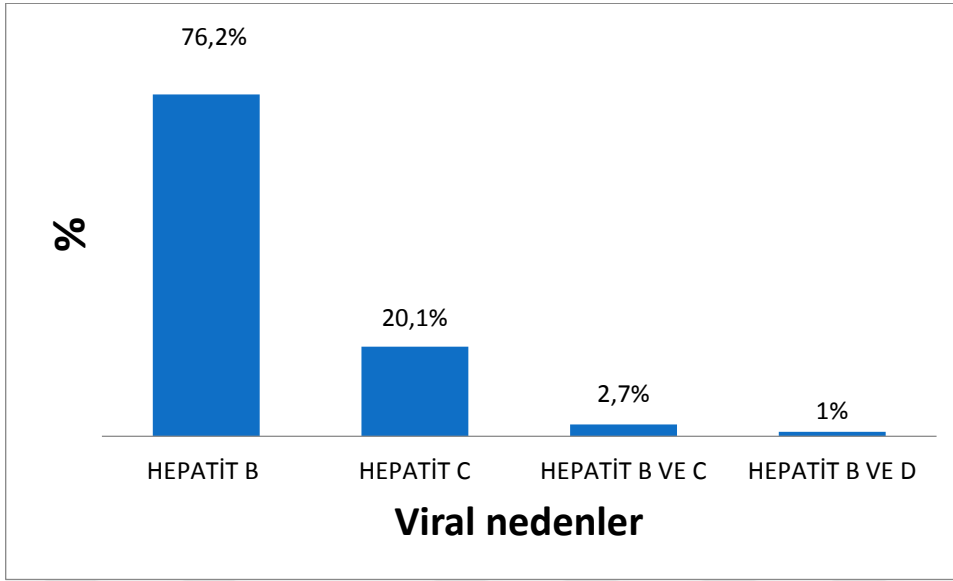
Hastalarımız etyolojik olarak incelendiğinde 227'sinde (%44,5) HBV, 60'ında (%11,8) HCV, 17'sinde (%3,3) kronik alkol kullanımı, 11'inde (%2,2) Budd Chiari sendromu, 9'unda (%1,8) otoimmün hepatit, 8'inde (%1,6) HBV+HCV, 8'inde (%1,6) Wilson hastalığı, 4'ünde (%0,8) hepatosteatoz, 3'ünde (%0,6) HBV+HDV, 3'ünde (%0,6) PBS, 2'sinde (%0,4) hemakromatozis, 1'inde (%0,2) PSK, 1'inde (%0,2) Gaucher hastalığı, 1'inde (%0,2) alfa-1 antitripsin eksikliği tespit edildi. 155 hastada (%30,4) etyolojik neden bulunamamış olup bu hastalar kriptojenik karaciğer sirozu olarak düşünüldü. Hastalarımızda etyolojik nedenlerin sıklığı Şekil-2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Karaciğer sirozunda etyolojik nedenlerin sıklığı



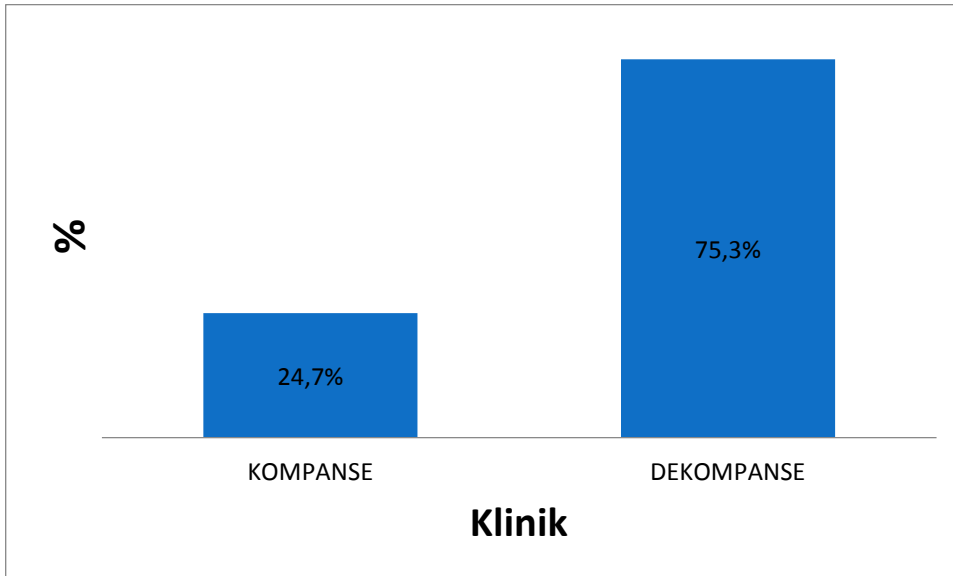
Karaciğer sirozlu 510 hastamızın 298'ini (%58,4) viral nedenler oluşturmaktadır. Viral nedenlerin de 227'sini (%76,2) HBV, 60'ını (%20,1) HCV, 8'ini (%2,7) HBV ve HCV, 3'ünü (%1) HBV ve HDV oluşturmaktadır. Şekil-3'de viral nedenlerin sıklığı gösterilmiştir.

Şekil 3. Viral nedenlerin sıklığı



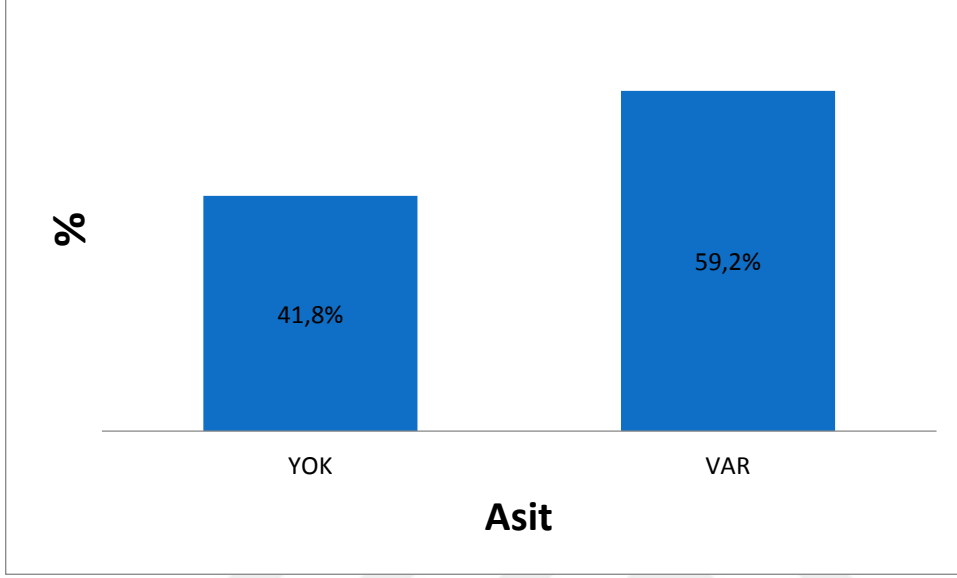
Karaciğer sirozlu hastalarımızda klinik veriler araştırıldığında hastaların 384'ünde (%75,3) dekompanse siroz, 126'sında (%24,7) kompanse siroz olarak değerlendirildi. Şekil-4 'de klinik verilerin sıklığı gösterilmiştir.

Şekil 4. Karaciğer sirozunda klinik evrelerin sıklığı



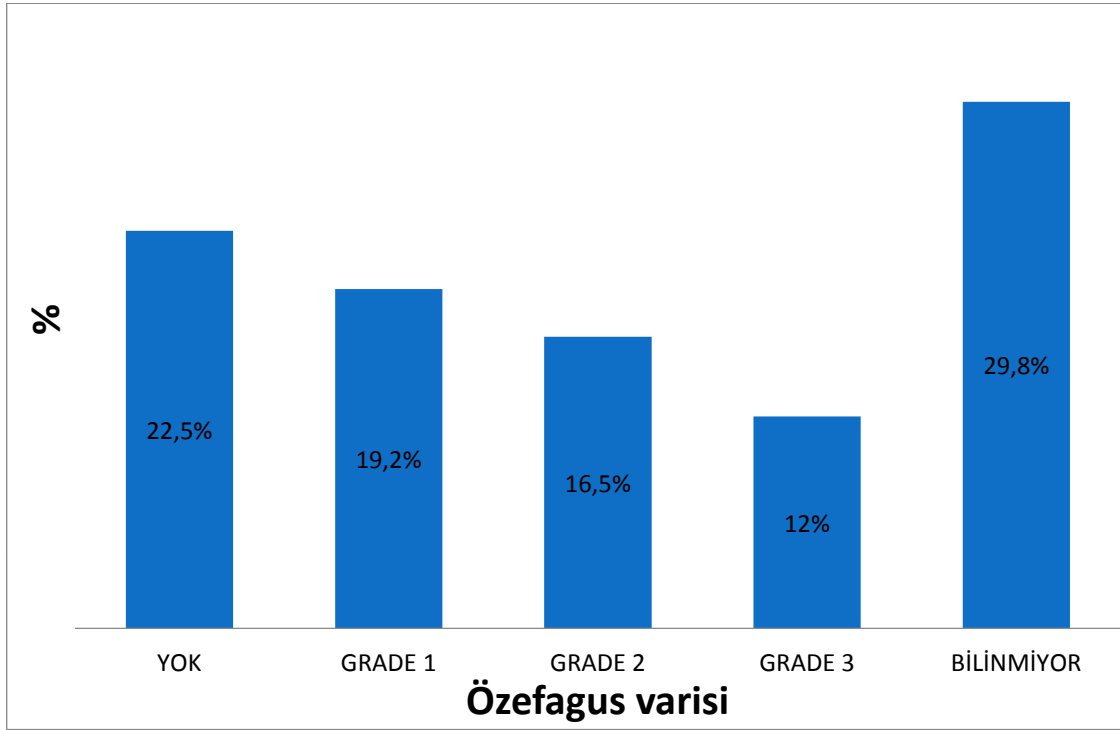
Karaciğer sirozlu hastalarımızın 302'sinde (%59,2) asit tespit edildi. 208'inde (%40,8) asit bulunamadı. Şekil-5'te asit dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 5. Karaciğer sirozunda asitin sıklığı



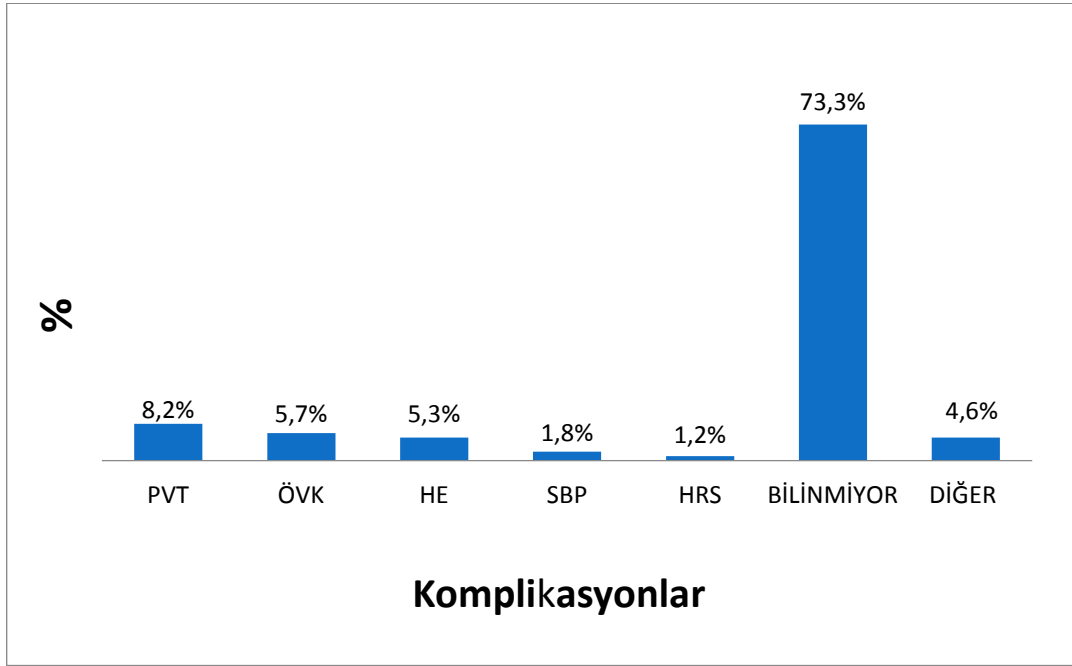
Hastalarımızın 152'si (%29,8) bilinmemekle birlikte, 98'inde (%19,2) grade 1, 84 'ünde (%16,5) grade 2, 61'inde (%12) grade 3 özofagus varis gözlemlendi. Şekil-6'da özofagus varis kanama dereceleri gösterilmiştir.

Şekil 6. Karaciğer sirozunda varisin derecelerine göre görülme sıklığı



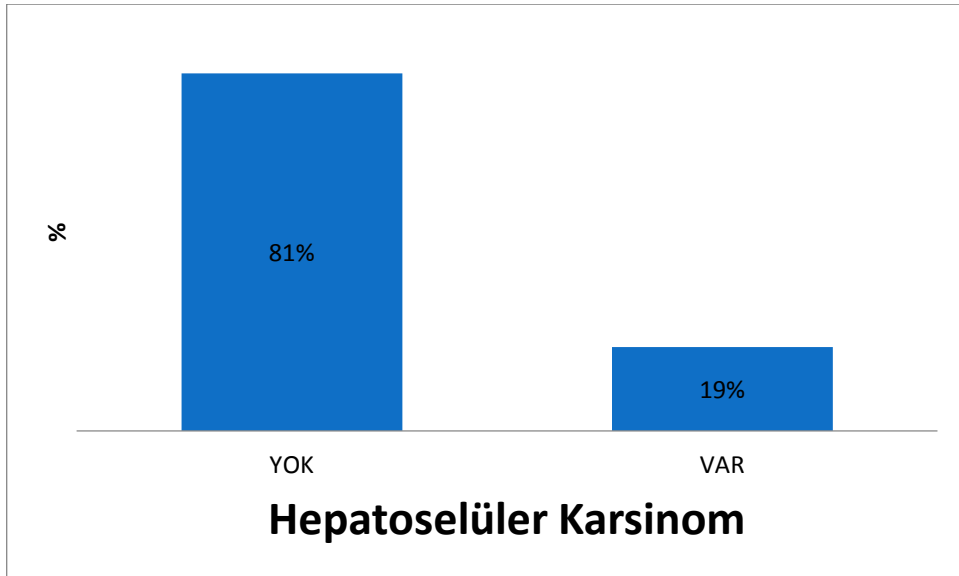
Karaciğer sirozlu hastalarımızda komplikasyonlar bütün olarak araştırıldığında 42'sinde (%8,2) portal ven trombozu, 29'unda (%5,7) özofagus varis kanaması, 27'sinde (%5,3) hepatik ensefalopati, 9'unda (%1,8) spontan bakteriyel enfeksiyon, 6'sında (%1,2) hepatorenal sendrom tespit edildi. Hastaların 6'sında (%1,2) hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması, 6'sında (%1,2) portal ven trombozu ve özofagus varis kanaması, 3'ünde (%0,6) hepatik ensefalopati ve spontan bakteriyel peritonit, 3'ünde (%0,6) portal ven trombozu, hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması, 2'sinde (%0,4) portal ven trombozu ve hepatik ensefalopati, 1'inde (%0,2) spontan bakteriyel peritonit ve portal ven trombozu, 1'inde (%0,2) spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması, 1'inde (%0,2) hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom beraber izlendi. 374 hastada (%73,3) bir komplikasyon bulunamadı. Şekil-7'de komplikasyonların sıklığı gösterilmiştir.

Şekil 7. Komplikasyonların sıklığı



Karaciğer sirozlu hastalarımızın 97'sinde (%19) HCC tespit edildi. 413'ünde (%81) ise saptanmadı. Şekil-8' de HCC görülme sıklığı gösterilmiştir.

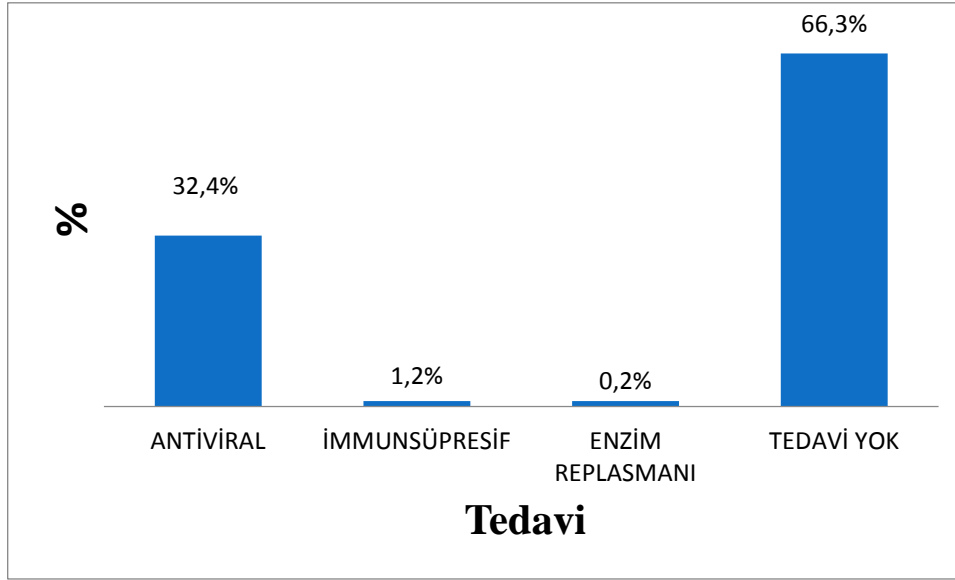
Şekil 8. Karaciğer sirozunda hepatosellüler kanser görülme sıklığı



Karaciğer sirozlu hastalarımızın 101'ine (%19,8) tenofovir, 25'ine (%4,9) entekavir, 21'ine (%4,1) lamivudin, 12'sine (%2,4) pegile interferon alfa-2a ve

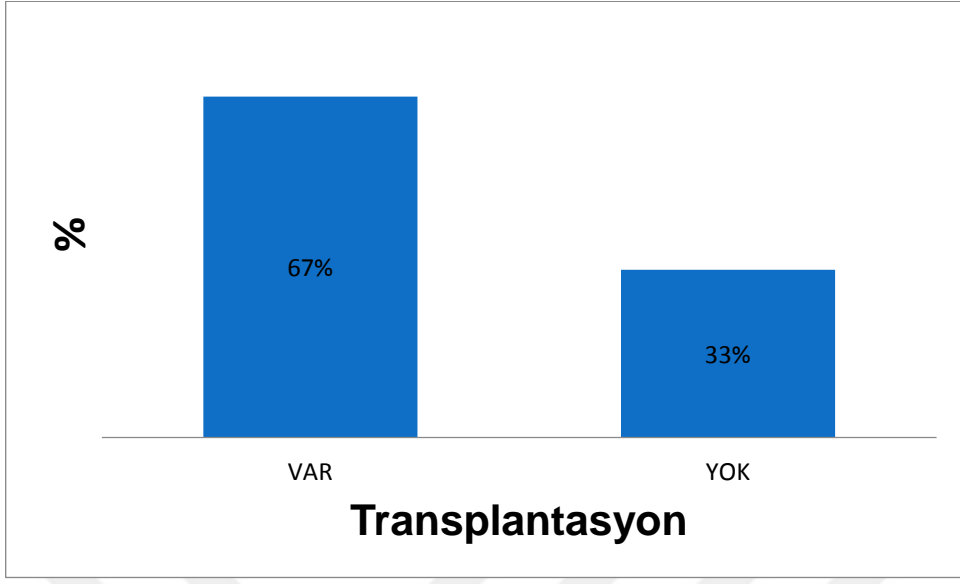
ribavirin, 6'sına (%1,2) azathioprine, 2'sine (%0,4) telaprevir, ribavirin ve pegile interferon alfa-2a, 1'ine (%0,2) ledipasvir ve sofosbuvir, 1'ine (%0,2) ledipasvir, sofosbuvir ve ribavirin, 1'ine (%0,2) ledipasvir, sofosbuvir, ribavirin, pegile interferon alfa-2a ve tenofovir, 1'ine (%0,2) imigluseraz, 1'ine (%0,2) adefovir başlandı. Yani 510 hastanın 165'ine (%32,3) antiviral tedavi başlandı, 1'ine(%0,2) enzim tedavisi, 6'sına(%1,2) immunsupresif tedavi başlandı. 338'si (%66,3) tedavisiz izlendi. Şekil-9'da karaciğer sirozunda tedavinin sıklığı gösterilmiştir.

Şekil 9. Karaciğer sirozunda tedavinin sıklığı



Karaciğer sirozlu hastaların 170'ine (%33,3) karaciğer transplantasyonu yapıldı. 340'ına (%66,7) ise nakil yapılmayıp takibe alındı. Şekil-10'da karaciğer transplantasyon sıklığı gösterilmiştir.

Şekil 10. Karaciğer sirozunda transplantasyon sıklığı



5. TARTIŞMA

2010-2016 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğine başvuran karaciğer sirozu tanısı almış 510 hastada hastalığın etyolojisi, komplikasyonlarının sıklığı ve tedavisi araştırıldı. Hastalarımızın yaş ortalaması 54,21(± 14,76) idi. Hastalarımızın 327'sini (%64,1) erkek, 183'ünü (%35,9) kadın oluşturmaktadır.

Hastalık etyolojik olarak incelendiğinde 227'sinde (%44,5) HBV, 60'ında (%11,8) HCV, 17'sinde (%3,3) kronik alkol kullanımı, 11'inde (%2,2) Budd Chiari sendromu, 9'unda (%1,8) otoimmün hepatit, 8'inde (%1,6) HBV+HCV, 8'inde (%1,6) Wilson hastalığı, 4'ünde (%0,8) hepatosteatoz, 3'ünde (%0,6) HBV+HDV, 3'ünde (%0,6) PBS, 2'sinde (%0,4) hemakromatozis, 1'inde (%0,2) PSK, 1'inde (%0,2) Gaucher hastalığı, 1'inde (%0,2) alfa-1 antitripsin eksikliği tespit edildi. 155 hastada (%30,4) etyolojik neden bulunamamış olup bu hastalar kriptojenik karaciğer sirozu olarak düşünüldü. Çalışmamızda karaciğer sirozunun etyolojisinde hastaların yarısından fazlasında viral faktörlerin rol oynadığı tespit edilmiştir.

Kim JH. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada etyolojide en sık neden alkol kullanımı tespit edilmiştir(66). Ülkemizde kronik hepatit B enfeksiyonu kronik karaciğer hastalarında en önde gelen etyolojik faktörken yaptığımız çalışmada da karaciğer sirozunun en yaygın nedeni HBV enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Diyarbakır bölgesinde yapılan bir çalışmada 100 karaciğer sirozlu hastanın 75'inde (%75) HBV tek başına veya HDV, HCV ile birlikte tespit edilmiştir. Bu vakaların 40'ında (%40) tek başına HBV tespit edilmiştir. 27'sinde (%27) HBV+HDV birlikte pozitif tespit edilmiştir, beş vakada ise (%5) HBV+HCV birlikte pozitif bulunmuştur. Ayrıca 3 vakada HCV+HBV+HDV birlikteliği saptanmıştır. Diyarbakır bölgesinde yapılan bu çalışmada toplam 8 vakada (%8) tek başına HCV pozitifliği görülmüştür (67). Türkiye'nin Orta Anadolu Bölgesi'nde Başığit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 135 vakadan; HBV 52 vakada (%38,5) ve kriptojenik siroz 33 vakada (%24,4) saptanmıştır (68). Ökten ve arkadaşları 1981 yılında 620 vakalık çalışmasında karaciğer sirozunun %67,5'unun kriptojenik karaciğer hastalığına bağlı olduğunu tespit etmişler. Diğer nedenleri sırasıyla viral (%21,5), alkol (%10) ve diğerleri (%1) olarak bulmuşlar (69). Acar ve arkadaşlarının 1983-1993 yılları arasında yaptığı çalışmada ise viral nedenler %48,6 iken kriptojenik (%33,4), alkol (%10,6) ve diğerleri (%7,4) saptamışlar (70). Bu çalışmada da görüldüğü gibi gün geçtikçe

hastalığa tanı koyma oranı artmış olup kriptojenik karaciğer hastalık oranı azalmıştır. Tanı konulan hastaların büyük çoğunluğunu ise nonalkolik steatohepatit oluşturmakla beraber bu tanı kriptojenik siroz oranını düşürmüştür. Bizim çalışmamız da 155 hasta (%30,4) kriptojenik karaciğer sirozu olarak değerlendirilmiş olup bu çalışmayla benzerlik göstermektedir. Başvuran hastaların bir kısmı nakil merkezi olmamız ve hastaların dış merkezde tanı konulup nakil amacıyla gönderilmiş olması aynı zamanda merkezimizde hastaların araştırılmış verilerinin kayıtlı olmaması nedeniyle tanı konulamamış hastalarımız kriptojenik olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek derecede endemik bölgelerden Nijerya'da Otu'nun yaptığı çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda etyolojinin %90'ından HBV'nin sorumlu olduğu rapor edilmiştir (71). Hindistan'da Gandhi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda HBV'nin etyolojiden %81,8 olarak sorumlu olduğunu tespit etmişlerdir (72). Afrika kıtasında Coursaget ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %63,3 (73) ve Çin'den Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oranın %68 olduğu tespit edilmiştir (74). Bizim çalışmamız da bu çalışmalarla benzerlik göstermekte olup karaciğer sirozunun en sık etyolojik nedenini HBV olarak saptanmıştır.

Avrupa ülkelerinde HCV viral nedenlerden karaciğer sirozunun en yaygın nedeni olduğu tespit edilmiştir. İtalya'da Amitrano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HCV %45 oranında karaciğer sirozu etyolojisinde saptanmıştır (75). Avrupa Ülkelerindeki çalışmalarla bizim çalışmamız arasında etyolojik nedenlerin sıklığı açısından farklılık mevcut olup Avrupa ülkelerinde HBV'ye bağlı karaciğer sirozu ülkemizde görülenden azdır.

Avrupa ülkelerinde karaciğer sirozunun etyolojisinde alkol tüketimi önemli bir yer teşkil etmektedir. Doğu ülkelerinde ise karaciğer sirozu etyolojisinde HBV en sık neden olarak yer almaktadır. HBV esas olarak Asya'da sık görülmesine rağmen karaciğer sirozlu Japon hastaların 2/3'ünde HCV saptanmıştır. Avustralya'da hemakromatozis gibi genetik bozukluklar, Güneydoğu Asya'da aflatoksine maruziyet ve parazitik enfeksiyonlar karaciğer sirozunun major etyolojik nedenlerini oluşturmaktadır (76).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1964 yılında yayınlanan bir çalışmada 1000 vakalık bir seride alkol %75 etyolojik ajan olarak saptanmış, vakaların %24'ü ise kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan İngiltere'de 1981 yılında 463 vakada alkol %53 oranında sorumlu faktör olarak gözlenmiş %35 vaka kriptojenik siroz olarak tespit edilmiştir (77). Bu oran daha yeni çalışmalarda İspanya'da %66,

Danimarka'da ise %57 olarak belirtilmektedir (78,79). 447 İtalyan hastayı kapsayan bir çalışmada alkol %5 oranında etyolojik ajan olarak saptanmış, buna karşılık vakaların %61'i viral etkenlere bağlı olarak bulunmuştur. Bu çalışmada HBV %16, HCV ise %45 oranında siroz nedeni olarak bildirilmiştir (80). Yine İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise 332 vakada HBV %24, HCV %55 ve alkol %21 oranında siroz nedeni olarak bulunmuştur (81). Diğer yandan Japonya'da 354 sirozlu hastada HBV %28,5, HCV %53,1, HBV+HCV %5,4 vakada görülmüş % 13 oranında ise alkol ve diğer nedenler hastalıktan sorumlu bulunmuştur (82).

Komplikasyonlar araştırıldığında 302'sinde (%59,2) asit tespit edildi, 152'si (%29,8) bilinmemekle birlikte, 98'inde (%19,2) grade 1, 84'ünde (%16,5) grade 2, 61'inde (%12) grade 3 özofagus varis gözlendi. 42'sinde (%8,2) portal ven trombozu, 29'unda (%5,7) özofagus varis kanaması, 27'sinde (%5,3) hepatik ensefalopati, 9'unda (%1,8) spontan bakteriyel enfeksiyon, 6'sında (%1,2) hepatorenal sendrom tespit edildi. Hastaların 6'sında (%1,2) hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması, 6'sında (%1,2) portal ven trombozu ve özofagus varis kanaması, 3'ünde (%0,6) hepatik ensefalopati ve spontan bakteriyel peritonit, 3'ünde (%0,6) portal ven trombozu, hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması, 2'sinde (%0,4) portal ven trombozu ve hepatik ensefalopati, 1'inde (%0,2) spontan bakteriyel peritonit ve portal ven trombozu, 1'inde (%0,2) spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması, 1'inde (%0,2) hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom beraber izlendi. 374 hastada (%73,3) bir komplikasyon bulunamadı.

Asitin en yaygın nedeni karaciğer sirozudur aynı zamanda asit karaciğer sirozunun en sık görülen komplikasyonudur. Bizim çalışmamızda 302 asitli hastamızın 14'ünde (%4,6) spontan bakteriyel enfeksiyon gelişmiştir. Tüm asitli vakaların %85 'ini karaciğer sirozu oluşturur (83). Hastalarımıza parasentezle asit sıvısından alınan kültürün pozitif olması, asit sıvısında polimorf nüveli lökosit (PMNL) sayısının 250/mm³ veya fazla olması durumunda spontan bakteriyel peritonit tanısını koyduk.

Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 68 karaciğer sirozu olan asitli hastanın 6'sında (% 8,8) spontan bakteriyel enfeksiyonu tespit edildi (84). Bor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 102 asitli sirotik hastanın 29'unda (%28,4) spontan asit enfeksiyonu saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızla spontan bakteriyel enfeksiyon gelişme sıklığı farklılık göstermektedir.

1971'lerde yapılan çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda spontan bakteriyel peritonit prevalansı %5-10 arasında değiştiği görülmüştür, ileriki yıllarda ise kültür

tekniklerinin ilerlemesi ile hastalarda spontan bakteriyel peritonit prevalansı %10-30 arasında olduğu tespit edilmiştir (86).

Fasolato S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 309 karaciğer sirozlu hastaların 233'ünde (%75,4) asit tespit edilmiş olup bu asitli hastaların 104 'ünde (%44,6) spontan bakteriyel peritonit saptanmıştır. Aynı çalışmada 35 hastada (%33,6) spontan bakteriyel peritonit ve beraberinde hepatorenal sendrom görülmüştür (87).

Asit karaciğer sirozunda dekompanse belirti olup asit geliştikten sonra gastrointestinal varis kanamaları, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve gibi sirozun çoğu komplikasyonu birliktelik gösterir (88).

Kim J.H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 80 karaciğer sirozlu hastanın 29'unda (%36) spontan bakteriyel peritonit ve renal disfonksiyonun beraber görüldüğünü tespit etmişlerdir (66).

Kuzey Hindistan bölgesinden Puri A.S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hospitalize edilen karaciğer sirozlu hastaların %30'unda spontan bakteriyel peritonit saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızdaki spontan bakteriyel peritonit oranlarıyla farklılık göstermektedir.

Literatürde, hastaneye yatırılan sirozu ve asiti olan vakaların % 8-27'sinde spontan asit enfeksiyonu olduğu bildirilmektedir (90,91). Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 68 asiti olan sirozlu hastanın 14'ünde (% 20,6) spontan asit enfeksiyonu tespit edildi ve bu oran literatürdeki oranlarla benzerlik göstermektedir (92,93).

Karaciğer sirozlu hastalarımıza gerek tanı gerek tedavi amaçlı yapılan endoskopide 152'si (%29,8) bilinmemekle birlikte, 98'inde (%19,2) grade 1, 84'ünde (%16,5) grade 2, 61 'inde (%12) grade 3 özefagus varis gözlemlendi. Hastalarımızın 29'unda (%5,7) izole özofagus varis kanaması tespit edildi. 16'sı (%3,1) diğer komplikasyonlarla birliktelik göstermiştir. Özofagus varis kanaması, sirozlu hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Varis kanamasına sirozlu hastaların %25-40'ında rastlanılmaktadır. Özofagus varisleri kompanse sirozlu hastaların %30' unda dekompanse sirozlu hastaların % 60'ında görülmekte olup, her kanamada mortalite %20'dir. Tedavi edilmemiş vakalarda 1 yıl içinde tekrar kanama riski %70'dir (48).

Garcia TG. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda gastroözefagial varisler %50 hastada olan bir pulmoner hipertansiyon

komplikeyonudur, hastaların yaklaşık olarak %15'inde birinci yılda özefagus varis kanaması görüldüğü bildirilmiştir (94).

Yaptığımız çalışmada hastalarımızın 27'sinde (%5,3) hepatik ensefalopati tek başına, 16'sında (%3.1) başka bir komplikeyonla birliktelik göstermiştir. Morivaki H. ve arkadaşlarının yaptığı bir Japon kohort çalışmasında dekompanse sirozlu vakalarda görülen komplikeyonlar arasında hepatik ensefalopati gelişim hızının yıllık %8 saptanmıştır(76). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatik ensefalopatiyi artıran sebepler %33 enfeksiyonlar, %25 konstipasyon ve %12 elektrolit bozuklukları olarak değerlendirildi. Enfeksiyonlardan en sık neden spontan asit enfeksiyonu %36 değerlendirildi (95).

Beyler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da karaciğer sirozu zemininde gelişen 35 hepatik ensefalopatili olguda yapılan değerlendirmede %40 oranında GİS kanaması, %17 oranında uygunsuz diüretik kullanımı, %17 oranında enfeksiyon tablosu, %8,6 oranında diare ve %2,8 oranında da konstipasyonun etyopatogeneizde rol oynadığı gösterildi (96).

Sharma ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada minimal hepatik ensefalopati %30-70 arasında değiştiği bildirilmiştir (97).

Göral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 dekompanse karaciğer sirozlu hasta grubu portal sistem renkli doppler USG ile tetkik edildi. Portal ven trombozu hiçbir vakada saptanmadı (98). Bizim çalışmamızda 42 hastada (%8,2) portal ven trombozu tespit edilmiş olup bu çalışmayla anlamlı farklılık görülmektedir.

Topal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 kronik hepatitli ve 27 karaciğer sirozlu hasta araştırılmış sirozlu hastalarda portal ven trombozu sıklığı daha fazla bulunmuştur. Karaciğer sirozlu hastanın 2'sinde (%7,4) portal ven trombozu tespit edilmiştir(99). Bizim çalışmamızla bu çalışma benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızın 6'sında (%1,2) izole hepatorenal sendrom izlendi, 1'inde (%0.2) ise hepatik ensefalopati ile beraber görülmüş olup mortal seyretmiştir. Fallo A. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 252 karaciğer sirozlu hastada hepatorenal sendrom gelişenlerde mortalitenin %100 tespit etmişlerdir (100).

Komplikeyonlardan yola çıkarak karaciğer sirozlu hastalarımızda klinik veriler araştırıldığında hastaların 384'ünde (%75,3) dekompanse siroz, 126'sı (%24,7) kompanse siroz değerlendirildi. Taşcıoğlu ve arkadaşları araştırma grubu olarak 44 karaciğer sirozu vakası almış olup hastaların 38'i (%86,4) dekompanse, 6'sı (%13,6)

kompanse siroz idi. Yapılan bu çalışmayla bizim yaptığımız çalışma benzerlik göstermektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarımızın 97'sinde (%19) Hepatoselüler karsinom tespit edildi. 413'ünde (%81) ise saptanmadı. Hepatoselüler karsinomun en sık nedeni kronik karaciğer hastalığıdır. Kronik karaciğer hastalığında ise etyolojisinde en sık etkenler; HBV, HCV ve alkolizm yer almaktadır. HCC dünyada en sık görülen 5. solid tümör olup senede yaklaşık 500.000 kişinin nedeni olmaktadır. HCC dünyadaki dağılım oranı bakımından farklılık göstermekle beraber altta yatan karaciğer hastalığının prevalansı ile benzerlik gösterir. HBV'nin yaygın olduğu Çin'de HCC en yüksek insidans tespit edilmiştir (100/100.000) (101). HCC'nin Avrupa ve Amerika'da en sık nedeni HCV ve alkolizm saptanmıştır (11). HCC'nin düşük risk saptandığı yerler Kuzey Amerika ve Batı Avrupa olmakla beraber HCC insidansı gün geçtikçe artmaktadır (2,6-9,8/100.000) (102). HCC'nin ülkemizde görülme yaşı 50-60 arası, erkek/kadın oranı 4/1, etyolojik nedenler de en sık HBV, HCV ve alkolizm olarak saptanmıştır (103). 1994-1997 yılları arasında Türkiye'de çok merkezli bir araştırmada 207 hepatosellüler karsinomlu hasta araştırıldı. HCC'un etyolojisinde kronik karaciğer hastalığı bulunması %94,7 iken karaciğer sirozu ile beraberliği %87 olarak saptanmıştır (104).

Karaciğer sirozlu hastaların 338'i (%66,3) tedavisiz izlemde olup, 165'ine (%32,3) antiviral tedavi başlandı. 6'sına (%1,2) immunsupresif tedavi, 1'ine (%0,2) enzim tedavisi başlandı. Hastalarımıza antiviral tedavi olarak 101'ine (%19,8) tenofovir, 25'ine (%4,9) entekavir, 21'ine (%4,1) lamivudin, 12'sine (%2,4) pegile interferon alfa-2a ve ribavirin, 2'sine (%0,4) telaprevir, ribavirin ve pegile interferon alfa-2a, 1'ine (%0,2) ledipasvir ve sofosbuvir, 1'ine (%0,2) ledipasvir, sofosbuvir ve ribavirin, 1'ine (%0,2) ledipasvir, sofosbuvir, ribavirin, pegile interferon alfa-2a ve tenofovir, 1'ine (%0,2) adefovir başlandı. Immunsupresif tedavi olarak 6'sına (%1,2) azathioprine başlandı. Enzim replasmanı olarak 1'ine (%0,2) imigluseraz başlandı.

Karaciğer sirozlu hastaların 170'ine (%33,3) karaciğer transplantasyonu yapıldı. 340'ına (%66,7) ise nakil yapılmayıp takibe alındı. Karaciğer nakil merkezi olmamız nedeniyle bu oran diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz karaciğer sirozu hastalarının etyolojik nedenler araştırıldığında ülkemizde en sık etken HBV iken, Avrupa ülkelerinde alkol tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki etyolojik nedenler yurtiçinde yapılan çoğu çalışmayla benzerlik gösterirken; yurtdışı yapılan çalışmalarla farklılık göstermektedir.

Komplikasyonlarının sıklığı karşılaştırıldığında ise; yurtiçi ve yurtdışında yapılan birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir.



6. SONUÇ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği ve Polikliniğine başvuran 510 karaciğer siroz tanılı hasta çalışma kapsamına alındı ve şu sonuçlar elde edildi:

- 1) Türkiye’de karaciğer sirozu etyolojisinde hepatit virüsleri özellikle HBV en sık etken olarak görülmektedir. Çalışmamızda da viral nedenler en sık neden olup, HBV ilk sırada yer almaktadır ve diğer literatürlerle benzerlik göstermektedir.
- 2) Çalışmamızda kriptojenik karaciğer siroz oranı literatüre göre yüksek olup %30,4 tespit edilmiştir.
- 3) Hastalarımızın %5,7’sinde izole özofagus varis kanaması tespit edildi. %3,1’inde ise diğer komplikasyonlarla birliktelik gözlemlendi.
- 4) Çalışmamıza göre komplikasyonlar içerisinde en sık gelişen %59,2 oranıyla asit olup, bunların %4,6’sında spontan bakteriyel peritonit gelişmiştir.
- 5) Çalışmamızda %29,8’si bilinmemekle birlikte, %19,2’sinde grade 1, %16,5’unda grade 2, %12’sinde grade 3 özofagus varis tespit edilmiştir.
- 6) Çalışmamızda karaciğer sirozu nedeniyle oluşan komplikasyonların sıklığı literatürle benzer tespit edilmiştir.
- 7) Karaciğer sirozlu hastalarımızın %19’unda HCC tespit edildi.
- 8) Hastaların %32,3’üne antiviral tedavi başlandı.
- 9) Karaciğer transplantasyon merkezi olmamız nedeniyle uygun hastaların çoğuna (%33) transplantasyon yapılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Büyüköztürk K, Ökten A. Karaciğer sirozu. İç Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1992: 855-62.
2. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. et al. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(6): 702-9.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol, 2013,58(3): 593-608.
4. Ökten A, Büyüköztürk K, Atamer T, et al. Karaciğer sirozu Dilmener M.(eds) İç Hastalıkları, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2007: 1077-88.
5. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis Disease of liver and biliary system. London, Oxford Blackwell scientific, 2002, 11: 365-78.
6. Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis diseases of the liver and biliary system. London, The Blackwell Science, 1997,10: 303-35.
7. Esteban J, Gomez J, Martell M, et al. Hepatitis C In: Wilson RA, ed. Viral Hepatitis, 1997, 51(5): 147-216.
8. Dolar E, Memik F. Klinik Gastroenteroloji, Ankara, Nobel-Güneş Tıp Kitapevleri, 2005: 626-55.
9. Mungan Z, Ökten A, Çakaloğlu Y, et al. Gastroenterohepatoloji, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2001: 449-50.
10. Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 1060-1030.
11. Çavdar S, Tözün N, Şimşek H. et al. Karaciğer ve safra kesesi anatomisi. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Ankara, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 295-301.
12. Serin E, Boyacıoğlu S, Özden A, et al. Karaciğer sirozu komplikasyonları ve tedavisi. Ankara, Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002: 525-541.
13. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. The American Journal of Gastroenterology, 2003, 98: 1167-74.
14. Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 1080-1077.

15. Sherlock S, Dooley J. Ascites diseases of the liver and biliary system. Blackwell Science, 1997,10:119-34.
16. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2007, 3(16): 6-18.
17. F. Memik, Dolar E. ; Karaciğer Sirozu. *Klinik Gastroenteroloji*, Ankara, Nobel-Güneş Tıp Kitapevleri, 2005,48: 626-53.
18. Özel M. Karaciğer Sirozu. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, 2008: 489-90.
19. Polio J, Groszmann RJ, Roberto J. Hemodriamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986,8 (4): 318-31.
20. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J HepatoI*, 1995, 22(6): 633-41.
21. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol*, 2000, 20(3): 286-92,9.
22. Martini GA. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*, 1975, 4: 439-40.
23. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Hvidovre Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark, *European Journal of Hepatology*, 2010, 53(23): 179-90.
24. Scheuer PJ, Lefkowich JH. *Liver Biopsy Interpretation*. London, Saunders, 1994,(5):159-135.
25. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ, et al. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003, 98: 1395-99.
26. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Int Med*, 1992, 117: 215-20.
27. Micheal A, Heneghan, James P, et al. Clinical manifestation of liver disease. In: acon BR, Bisceglie AMD, O'GradyJ, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*, Elsevier Mosby; Printed in China, 2006:191-202.

28. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease, *Hepatology*, 1992: 175-9.
29. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with COX' s multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenterol*, 1986, 21: 163-74.
30. Değirmencioğlu ZA. Hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında Child-Pugh evrelemesine göre HBV DNA düzeylerinin karşılaştırılması. İç hastalıkları ihtisas tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi: Malatya, 2009.
31. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003, 124: 91.
32. Davern TJ, Scharschmidt BF, Feldman M, et al. Biochemical liver tests. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th edition. Philadelphia, Pa: Saunders, 2002: 175-82.
33. Çolakoğlu SÖ. Siroz komplikasyonları. *Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*, 2007,(3) :16
34. Zeybel M, Çolakoğlu Ö, Uğur F, et al. Asit, Portal hipertansiyon ve komplikasyonları. *İzmir, Meta Basım*, 2003, (1): 123-59.
35. Gür G, Özden A, Şahin B, et al. Karaciğer Transplantasyonu. *Ankara, Türk Gastroenteroloji Vakfı*. 2002: 672- 3.
36. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, et al. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatology*, 1990, 10: 251-7.
37. Dündar İ, İnal S, Tabak F, et al. Viral Hepatit 2005. *İstanbul, Viral hepatitle savaşıım derneği*, 2005: 10-20.
38. Mc Hutchison JG. Differential diagnosis of ascites. *Seminars in Liver Disease*, 1997, 3: 191-202.
39. Gines P, Cardenas A. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1646-54.
40. Aslam N, Marino CR. Malignant ascites. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 2733-37.
41. Cardenas A, Gines P. Management of refractory ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(12): 187-91.

42. Schiano TD, Bodenheimer HC, Friedman SL, et al. Complications of chronic liver disease. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, 2nd edition. New York, McGraw Hill company, 2003: 639-63.
43. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *AASLD Practice Guidelines Committee, Hepatology*, 2009, 49: 2087-107.
44. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik gastroenteroloji*, Ankara, Nobel-Güneş Tıp Kitapevleri, 2004: 516-54.
45. Gines P, Guevara M, Vicente A, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 2003, 362:1819-27.
46. Sherlock S, Dooley J. *Hepatic encephalopathy. Disease of liver and biliary system*, London, Oxford Blackwell Scientific, 2002: 93-107.
47. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, et al. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology*, 1996, 24: 556- 60.
48. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon*. 2008, 54(7): 445-56.
49. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1999, 30: 890-5.
50. Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopic alterations correlate with parkinsonian signs in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 2000, 119: 774-81.
51. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 1996, 23: 164-176.
52. Papper S, Epstein M. *Hepatorenal syndrome. The kidney in liver disease*, New York, Elsevier Biomedical, 1978, (1): 91-112.
53. Watt K, Uhanova J, Minuk GY, et al. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy clinical features, and outcome in a tertiary care centre. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:2046-50.
54. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves shortterm survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2000, 119:1787-91.
55. Serin E, Boyacıoğlu S, Özden A, et al. Karaciğer sirozu komplikasyonları ve tedavisi. Ankara, Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002 : 525-41.

56. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis and clinical outcome. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92: 236-43.
57. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone. *Gastroenterology*, 1981, 81:944-52.
58. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis: Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*, 2003, 38: 599-612.
59. D Amico G, Pagliaro L, Bosch J, et al. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*, 1995, 22: 332-54.
60. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 1981, 80: 800-9.
61. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 2007, 46(3): 922-38.
- 62- Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*, 1991,100(2): 520-8.
63. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-2.
64. Bruce R, Bacon S, Britton RS, et al. Hemochromatosis. *Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 8th edition. Canada, Saunders Elseiver, 2006: 1589-99.
65. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006, 55(6): 1-12.
66. Kim HJ, Lee SJ, Bae KW, et al. Renal dysfunction induced by bacterial infection other than spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence and risk factor. *Gut And Liver*, 2009, 3: 292-97.
67. Ayyıldız MO. Yöremizde karaciğer sirozunda HBV, HCV ve HDV nin rolü. İç hastalıkları ihtisas tezi: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 1994.

68. Başıyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, et al. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Tıp Dergisi*, 2015, 42 (4): 416-21.
69. Oktan A, Yalçın S, Ulagay I, et al. Karaciğer sirozu: 620 vakanın analizi. *Tıp Fak Mecm*, 1981, 44: 299-311.
70. Santaş U, Oğuz P, Caner ME, et al. Son birbuçuk yılda YİH gastroenteroloji kliniğince karaciğer parankim hastalığı nedeni ile izlenen 390 olgunun klinik ve laboratuvar analizi. *X. Türk Gastroenteroloji Kongresi Kongre Kitabı*, 1993, 257.
71. Otu AA. Hepatocelüler carcinoma, hepatic cirosis and hepatit B virüs infection in Nigeria. *Cancer*, 1987, 60: 2581-85.
72. Gandhi BM, Irshad M, Acharya SK, et al. Hepatit B virus replication in patients with chronic liver diseases. *Gastroenterol*, 1990, 25: 254-68.
73. Coursaget P, Chiron J, Barren JL, et al. Hepatitis B virus serological markers in Africans with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *IARC-sci-publ*, 1984, (63): 181-98.
74. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, et al. Hepatitis B virus DNA in serum and Liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HBsAg. *Hepatology*, 1993, 17(1): 538-44.
75. Amitrano L, Ascione A, Canerrini C, et al. Prevalance of antibody to hepatitis C virüs in chronic liver diseases in southern Italy. *Ital J Gastroenterol*, 1990, 22: 16-18.
76. Morivaki H, Shiraki M, Iwasa J, et al. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian Perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25: 858-63.
77. Sherman DJC, Finlayson NDC. Cirrhosis. In: *Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver*. Churchill Livingstone, Edinburg, 1989: 795-808.
78. Martin AM, Tejada MRG, Ruiz AD, et al. Clinical and prognostic aspects of liver cirrhosis: A study of 231 cases. *Gastroenterol Hepatol*, 1993, 5: 555-9.
79. Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: Analysis of hospitalization registry data. *The Danish Association for the Study of the Uver*. *Hepatology*, 1991, 13: 650-5.
80. Colombo M, De Franchis R, Ninno ED, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Eng J Med*, 1991, 325: 657-80.

81. Caporaso N, Romano M, Marmo R, et al. Hepatitis C virus infection is an additive risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1991, 12: 367-71.
82. Kiyosowa K, Furuta S. Review of hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 1991, 6: 383-91.
83. Lee JM, Han KH, Ahn Sh, et al. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis an asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 1494-503.
84. Bağcı S, Ayta H, Tüzün A, et al. Sirozlu hastalarda spontan asit enfeksiyonunun görölme oranı ve risk faktörleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2003, 2(2): 69-75.
85. Bor S, Erdem İ, Özgüder T, et al. Siroza Bağlı Asitlerde Spontan Asit Sıvısı Enfeksiyonu. *Türkiye klinikleri, Gastrohepatoloji*, 1996, 7: 5-10.
86. Parsi MA, Atreja A, Zein NN, et al. Spontan bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2004, 71: 569-76.
87. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*, 2007, 45: 223-9.
88. Gines P, Qintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*, 1987, 7: 122-8.
89. Puri AS, Puri J, Choshal UC, et al. Frequency, microbial peritonitis in north India. *Indian J Gastroenterol*, 1996, 15: 86-89.
90. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, diagnosis and prognosis. *Scand J. Gastroenterol*, 1987, 22: 295-300.
91. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 1982, 2: 399-407.
92. Castellote J, Xiol X, Verdaguer R, et al. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85: 1605-8.
93. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA, et al. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*, 1988, 95: 1351-5.
94. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New Engl J Med*, 2010, 362: 823-32.
95. Öztürk O, Tuncer İ, Dođanay L, et al. Sirozlu hastalarımızda hepatik ensefalopatiyi tetikleyici faktörler. *Göztepe Tıp Dergisi*, 2010, 25(4): 164-8.

96. Beyler AR, Erten AT, Dökmeci A, et al. Hepatik Ansefalopatiye İten Faktörler. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatoloji, 1993, 4(1): 203-5.
97. Rahimi RS, Rockey DC. Complications and outcomes in choronic liver disease. Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27: 204-9.
98. Göral V, Araz F, Bilici A, et al. Karaciğer Sirozlu Hastalarda Portal Sistemin Renkli Doppier Ultrasonografi ile İncelenmesi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatoloji, 1996, 7(1):38-41.
99. Topal FE, Topal F, Akyol PY, et al. Portal Vein Thrombosis Incidence, Serum AT-III, Protein S, Protein C, Factor II, Factor VII Levels and Platelet Aggregation Function in Patients with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatoloji 2013, 20(2): 39-45.
100. Follo A, Liovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneus bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology, 1994, 20: 1495-1501.
101. Ferlay J. Cancer Incidence Version 1:0. Lyon, France, IARC (Globocan 2000), pres, 2001.
102. World Health Organization. Mortality database. WHO Statistical Information System. Available at:<http://www.who.int>, 2001.
103. Dolar M. Karaciğerin malign tümörleri. Klinik Karaciğer Hastalıkları, Bursa, Nobel-Güneş Tıp Kitabevleri, 2002: 580-605.
104. Uzunalimoğlu O. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci, 2001, 46(5): 1022-8.